

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA DE SANTO ANTÃO
NÚCLEO DE NUTRIÇÃO

Camylla Sinezia dos Santos Paiva

SUPLEMENTAÇÃO DE B₆, B₁₂ E FOLATO NA HIPER-
HOMOCISTEINEMIA

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO/PE
2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA DE SANTO ANTÃO
NÚCLEO DE NUTRIÇÃO

SUPLEMENTAÇÃO DE B₆, B₁₂ E FOLATO NA HIPER-
HOMOCISTEINEMIA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Colegiado do Curso
de Graduação em Nutrição como
requisito para conclusão do Curso de
Bacharel em Nutrição

Autora: Camylla Sinezia dos Santos
Paiva
Orientadora: Professora Keila
Fernandes Dourado

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO/PE
2011

DEDICATÓRIA

Quando alguém demonstra força e coragem suficiente para vencer na vida e consegue ser mais do que um exemplo de mãe, mais que um exemplo de mulher, fica muito mais fácil seguir o caminho certo na vida.

Então esse TCC é dedicado a você “mainha”, que me apoiou em todos os momentos, que lutou junto comigo, venceu junto comigo, esteve presente em cada minutinho dessa vitória. Então ela não é só minha, é sua!

Eu te vejo como alguém em quem devo me espelhar e aprendo com seus erros e seus acertos. Eu sou quem sou hoje, graças a esse amor tão grande que a senhora sente por mim e que me faz sentir especial e única.

Desde o comecinho da minha vida escolar, cada letrinha que eu aprendi a ler, cada nota alta que eu me empenhei para ter, os certificados de aluna destaque no ensino fundamental, a dedicação para passar no vestibular e a aprovação deste logo no terceiro ano do ensino médio, e mais que tudo isso a vitória de eu estar me formando agora... Foi tudo por você e para você!

Eu sei que a senhora não apenas viu esses momentos passarem por mim, mas esteve presente, vibrou, viveu também! Sei que se realizou em cada conquista da minha vida! Permitiu, trabalhou, fez o que tinha que ser feito, para que eu tivesse as oportunidades que lhe faltou!

Quantas vezes a senhora não parou tudo que tinha para fazer, para me ouvir explicar um seminário, para me ajudar a estudar para as provas quando minha cabeça já não aguentava mais e eu precisava de apoio? E quando eu estava preocupada com alguma coisa que não tinha dado certo na prova, no relatório, na preparação do seminário? Era a senhora que se preocupava e se importava junto comigo!

Então “mainha” a ti, dedico esse TCC! A ti, dedico minha vida! A ti, dedico todo o meu amor!

“Acima de tudo, na vida, temos necessidade de alguém que nos obrigue a realizar aquilo de que somos capazes” - *Ralf Emerson*

AGRADECIMENTOS

Agradecer é reconhecer que alguém fez algo por você em algum momento. Então o que dizer de Deus? Ele fez tudo, faz tudo, foi tudo e é tudo em todos os momentos da minha vida. Palavras não podem definir a alegria do meu coração em ter Deus pertinho de mim. A Ti, meu Deus, eu agradeço todo amor e todo cuidado. Sem Tua presença em minha vida, eu nada seria, nem nada poderia fazer. Obrigada por me permitir chegar onde estou e por me proporcionar uma vida tão linda. Agradeço por cada desafio que colocaste em meu caminho, pois sei que foi para minha aprendizagem e amadurecimento. Que a cada dia eu vá além e realize os sonhos que nasceram primeiro no Teu coração! Sou tua, Senhor!

“Porque dEle, e por meio dEle, e para Ele, são todas as coisas” Romanos 11.36a

Três pessoas também contribuíram para eu me tornar o que sou e me incentivam sempre a ir além, acreditam no meu potencial e fizeram da minha vida prioridade nas suas, cuidaram e fizeram tudo por mim, pensando antes em mim do que em si próprias. “Mainha”, “Vovó” e “Tia Nena” eu agradeço e reconheço tudo! O fato de eu estar me formando se deve ao incentivo de vocês! Não sei o que seria de mim sem todo o esforço, ensinamento e apoio que sempre recebi! Eu agradeço pela confiança no meu sucesso e sempre vou agir fazendo o melhor por vocês, retribuindo tudo, mesmo que vocês nunca tenham esperado nada em troca! Obrigada por existirem e por nunca desistirem de mim! Tamanha é minha alegria por Deus ter me dado o presente de ter três mães tão especiais! Amo muito vocês!

Agradeço também a minha irmã, Karyne, que não é só irmã, é amiga! Você, “bebê”, é um exemplo de doçura e carinho disfarçado na imagem de bravura, só você para conseguir me arrancar risadas até quando eu não quero. Obrigada por todas as vezes que você ficou me ouvindo explicar todo o assunto antes de um seminário ou uma prova. Agradeço a Deus pela sua vida! Saiba que você vai ser sempre “minha maguinha” e eu te amo muito!

A todos os demais familiares! Os que eu vejo sempre, os que eu não vejo quase nunca, Família é sempre Família independente do tempo e da distância. Cada um sabe a importância que teve no meu caminho! Mesmo que nem sempre eu demonstre, Família é base, e Deus me deu uma base linda! Não importam as brigas, discussões e problemas comuns a todas as famílias, sempre que eu precisei vocês estiveram lá e eu espero que seja sempre assim! Contem sempre comigo também e recebam meus sinceros agradecimentos!

Na minha vida acadêmica tive oportunidade de conhecer pessoas maravilhosas que sorriram junto comigo, choraram junto comigo, enfrentaram os mesmos desafios na Universidade e vão ser sempre inesquecíveis! Aninha, Áurea, Ylka, Belinha, Nízia, Elaine e Janilton... Os que tiveram mais próximos no início dessa caminhada, os que tiveram mais próximos no fim, todos são especiais para mim!

Também não posso esquecer-me de agradecer a amigos que apesar de não estarem presentes na minha sala de aula, se fazem presentes em todos os momentos especiais da minha vida: “Phi”, “Ani” e “Wan”. Vocês são mais que amigos, são anjos enviados por Deus para me ajudar a suportar e passar por tudo! Obrigada por me ensinar o verdadeiro significado da amizade! Eu agradeço a Deus a presença de vocês na minha vida!

Que bom, amigo/ poder saber outra vez que estás comigo/ dizer com certeza a palavra amigo/ se bem que isso não deixou de ser - Milton Nascimento

Meu “Muito Obrigada” também é direcionado especialmente para minha orientadora, a Professora Keila Fernandes Dourado. Keila, eu não tenho palavras para te agradecer a importância que você tem na minha vida e na realização desse trabalho! Obrigada pela enorme paciência, pela dedicação, por “pegar no meu pé” até ficar tudo concluído e lindo! Esse TCC com certeza não foi feito só por mim!

Se eu tivesse que citar todos os outros nomes que foram e são importantes para mim, esses agradecimentos ficariam maiores que o próprio TCC. Então a todos que não foram citados, sendo familiares, amigos, demais professores da Universidade ou pessoas que direta ou indiretamente me ajudaram a chegar até aqui, não se sintam menos agradecidos. Eu sei quem esteve comigo e quem fez parte da minha história! Por isso, a todos, muito obrigada!

“Cada um tem de mim exatamente o que cativou” - Charlie Chaplin

EPÍGRAFE

“Ninguém é tão ignorante que não tenha algo a ensinar. Ninguém é tão sábio que não tenha algo a aprender”

Blaise Pascal

“O futuro dependerá daquilo que fizemos no presente”

Mahatma Gandhi

RESUMO

Introdução: A Hiper-Homocisteinemia é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares e seus níveis são inversamente relacionados com as vitaminas B₆, B₁₂ e o folato, esses, por sua vez, atuam no metabolismo da homocisteína. Dada a importância desse aminoácido se faz necessário o aprofundamento de pesquisas que melhor determinem as doses adequadas das vitaminas para a prevenção e tratamento da HHcy. **Objetivos:** Avaliar, mediante revisão da literatura, a relação da hiper-homocisteinemia com doenças crônicas não-transmissíveis e determinar o tratamento nutricional mais adequado para essa patologia. **Metodologia:** Revisão realizada de março de 2010 a junho de 2011, desenvolvida através da coleta de artigos científicos publicados nas bases de dados on-line PUBMED, LILACS, SCIELO, BIREME e MEDLINE. Os artigos das pesquisas foram selecionados ou excluídos através da leitura do título, leitura do resumo e leitura do artigo na íntegra. Os critérios de inclusão foram: delimitação do ano de publicação dos artigos, só foram considerados aptos para esse estudo artigos publicados nos últimos dez anos (2001-2011), além de serem inclusos artigos apenas escritos em português, inglês ou espanhol. Foram excluídos artigos por não obedecerem aos critérios de inclusão e por repetição dos mesmos. Ao final de todas as pesquisas e seleções de artigos, 63 atenderam a todos os critérios de inclusão e foram utilizados como base para a discussão do tema. **Resultados/Discussões:** A hiper-homocisteinemia está intimamente relacionada às doenças cardiovasculares, além de ter demonstrado relação com doenças renais e hepáticas. Os níveis elevados de homocisteína está presente também em adeptos a dietas vegetarianas devido a deficiência da vitamina B₁₂ muitas vezes presente nessa população. O melhor tratamento para a hiper-homocisteinemia tem sido a suplementação das vitaminas B₆, B₁₂ e folato envolvidas no metabolismo da homocisteína, porém ressalta-se que uma dieta equilibrada que atinja as recomendações nutricionais, é eficaz na prevenção do aumento da homocisteína. **Considerações Finais:** Até o momento não há dados conclusivos sobre a exata dose vitamínica que possa corrigir os níveis de homocisteína. No entanto, as doses de vitamina B₆, B₁₂ e folato que parecem ser efetivas no tratamento da hiper-homocisteinemia respectivamente, variam entre, 10-50mg/dia, 6-400µg/dia e 1-5mg/dia. Mais estudos são necessários sobre a relação da hiper-homocisteinemia e outras doenças, como também em relação à suplementação vitamínica mais efetiva para prevenção e tratamento dessa patologia.

Palavras-Chave: Homocisteína; Suplementação de Vitaminas; Doenças Cardiovasculares.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Metabolismo da Homocisteína

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Recomendação Nutricional da Vitamina B₆

Tabela 2 - Recomendação Nutricional da Vitamina B₁₂

Tabela 3 - Recomendação Nutricional do Folato

Tabela 4 - Suplementação Vitamínica para Tratamento da HHcy

Tabela 5 - Dieta Proposta

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

µg - micrograma

µmol - micromol

5-MTHF - 5-Metiltetrahidrofolato

SAH - S-Adenosil-Homocisteína

SAM - S-Adenosil-Metionina

AMM - Ácido Metilmalônico

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATP - Adenosina Trifosfato

AVC - Acidente Vascular Cerebral

BHMT - Betaína-Homocisteína metiltransferase

CβS - Cistationina-β-Sintetase

DAC - Doença Arterial Coronária

DCV - Doenças Cardiovascular

DIC - Doença Isquêmica do Coração

dl - decilitro

DM - Diabetes Mellitus

DRI's - Dietary Reference Intakes

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

Hcy - Homocisteína

HDL - Lipoproteína de Alta densidade

HHcy - Hiper-Homocisteinemia

holoTC - Holotranscobalamina

HPLC - Cromatografia Líquida de Alta Pressão

IMC - Índice de Massa Corpórea

IRC - Insuficiência Renal Crônica

L - Litro

LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade

MTHFR - Metilenotetrahidrofolato redutase

mg - miligrama

ng - nanograma

OMS - Organização Mundial de Saúde

PLP - Piridoxal 5-fosfato

RDC - Recomendação Diária de Consumo

SUS - Sistema Único de Saúde

TFG - Taxa de Filtração Glomerular

THF - Tetrahidrofolato

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA E MARCO TEÓRICO	12
JUSTIFICATIVA	14
OBJETIVOS.....	15
OBJETIVO GERAL	15
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
METODOLOGIA	16
RESULTADOS/DISSCUSSÕES.....	18
HOMOCISTEÍNA - ESTRUTURA E METABOLISMO	18
HOMOCISTEÍNA E VITAMINAS B ₆ , B ₁₂ E FOLATO	23
<i>Vitamina B₆</i>	23
<i>Vitamina B₁₂</i>	25
<i>Folato</i>	29
HIPER-HOMOCISTEINEMIA.....	32
<i>Hiper-Homocisteinemia e Doenças Cardiovasculares</i>	36
<i>Hiper-Homocisteinemia e Doenças Renais</i>	43
<i>Hiper-Homocisteinemia e Doenças Hepáticas</i>	47
<i>Hiper-Homocisteinemia e Dietas Vegetarianas</i>	49
TRATAMENTO DA HIPER-HOMOCISTEINEMIA	53
DIETA PROPOSTA PARA PREVENÇÃO DA HIPER-HOMOCISTEINEMIA	58
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
REFERÊNCIAS.....	61

INTRODUÇÃO

Caracterização do Problema e Marco Teórico

As Doenças Cardiovasculares (DCVs) são a principal causa de morbimortalidade no mundo¹, sendo responsáveis, no Brasil, por cerca de 30% dos óbitos e por 16% dos gastos do Sistema Único de Saúde (SUS)². Entre os fatores de risco estão: Dislipidemias, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus (DM), Tabagismo, Obesidade, Sedentarismo, Fatores Genéticos e Antecedentes Familiares^{1,3,4,5,6}. Entretanto, ressalta-se o fato de que 30-35% dos indivíduos com DCVs apresentam normocolesterolemia, e mais de 40% dos pacientes com doença primária da artéria coronária, cerebrovascular ou vascular periférica têm Hiper-Homocisteinemia (HHcy)^{4,5}.

A Homocisteína (Hcy) é um aminoácido sulfurado intermediário^{4,5,7,8} que não participa da síntese protéica⁷, produzido intercelularmente e exclusivamente pela desmetilação da metionina^{4,5}, esta proveniente da dieta⁴. A Hcy pode encontrar-se no organismo na forma livre (20-30%) ou associada a proteínas plasmáticas (70-80%), principalmente albumina² e sua concentração plasmática normal varia entre 5 e 15 $\mu\text{mol/L}$ ^{7,9}. Portanto, as concentrações que caracterizam a HHcy moderada estão entre 15 e 30 $\mu\text{mol/L}$, intermediária entre 30 e 100 $\mu\text{mol/L}$ e grave acima de 100 $\mu\text{mol/L}$ ^{7,10,11}. O excesso de Hcy sérica pode causar efeitos danosos por possuir características aterogênicas e trombogênicas, sendo essas exercidas através da deterioração da função endotelial, alterações na atividade do óxido nítrico, estimulação do processo mitótico, aumento da pressão arterial e efeitos plaquetários^{6,8}.

Além de ter se mostrado fator de risco importante e independente para DCVs, a HHcy também está associada a outras patologias. Acredita-se que o excesso de Hcy contribua para esteatose hepática através do estresse que esta induz no retículo endoplasmático ativando a transcrição dos genes responsáveis pela lipogênese⁴. Vários estudos também têm encontrado altos níveis de Hcy em

pacientes com Insuficiência Renal Crônica (IRC) em todas as fases da doença, mas principalmente em pacientes em hemodiálise¹².

Na investigação da alteração dos níveis de Hcy, estudos tem demonstrado uma correlação inversa entre as concentrações plasmáticas ou séricas da Hcy com as vitaminas B₆, B₁₂ e folato. Esse fato se deve por essas vitaminas participarem como co-fatores ou substratos do metabolismo tanto da Hcy como da metionina⁵.

Schnyder *et al* (2010) realizaram um estudo com 553 pacientes provenientes do Hospital Universitário de Berna na Suíça, após angioplastia bem sucedida e, pelo menos, uma estenose coronária, onde foi investigado os efeitos da suplementação de ácido fólico, e as vitaminas B₆ e B₁₂, visando à redução da Hcy. Durante seis meses os participantes foram aleatoriamente designados para receber uma combinação de doses das vitaminas citadas ou uma dose placebo. Após acompanhamento de 11 meses, os resultados demonstraram que a terapia de redução de homocisteína, refletiu melhora nos pacientes, reduzindo a necessidade de revascularização e diminuindo a incidência global de eventos adversos após a angioplastia coronária com sucesso¹³.

No estudo de McKinley M. *et. al.* (2001) com 22 indivíduos saudáveis, entre os 63 e 80 anos de idade, demonstrou-se que a suplementação de ácido fólico com dose de 400µg/dia durante seis dias permitiu uma redução de 19,6% da Hcy, e o suplemento com baixa dosagem de B₆ (1,6mg/dia) durante 12 semanas, após a suplementação de ácido fólico, levou a uma subsequente redução de 7,5% dos níveis de Hcy plasmática¹⁴. Já os estudos de Tighe P. *et. al.* (2004) defendem que a redução máxima da Hcy em pacientes com doença cardíaca, pode ser conseguida com doses de ácido fólico semelhantes às ideais para indivíduos saudáveis².

Diante do exposto se faz necessário a realização do estudo em questão na tentativa de contribuir para a definição da melhor dosagem de suplementação das vitaminas envolvidas na HHcy, visando não só a prevenção e controle dessa patologia, como consequentemente das DCVs que são a maior causa de morte no Brasil e no mundo.

Justificativa

Uma vez que a HHcy já é considerada um fator de risco independente para DCVs, além de ter relação com outras doenças (renal e hepática), e também considerando o fato de que o nível sérico de Hcy tem uma correlação inversa com as vitaminas B₆, B₁₂ e folato, se faz necessário e de fundamental importância o aprofundamento de pesquisas que melhor determinem as doses adequadas dessas vitaminas para a prevenção e tratamento da HHcy, diminuindo assim, entre outros fatores, o risco do aparecimento e desenvolvimento dessas doenças.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar, mediante revisão da literatura, a relação da hiper-homocisteinemia com doenças crônicas não-transmissíveis e determinar o tratamento nutricional mais adequado para essa patologia.

Objetivos Específicos

- Analisar a estrutura e o metabolismo da homocisteína;
- Analisar a relação entre a homocisteína e as doenças cardiovasculares, renais e hepáticas;
- Analisar a relação entre a homocisteína e as dietas vegetarianas;
- Avaliar o tratamento da hiper-homocisteinemia através da suplementação das vitaminas B₆, B₁₂ e folato.
- Propor dieta para prevenção da hiper-homocisteinemia.

METODOLOGIA

A revisão da literatura foi realizada de março de 2010 a junho de 2011, desenvolvida através da coleta de artigos científicos publicados nas bases de dados on-line PUBMED (U.S. National Library of Medicine), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), BIREME (Centro Especializado da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde) e MEDLINE (Literatura Internacional de Ciências da Saúde).

Foram utilizados os descritores na língua portuguesa: “Homocisteína”, “Suplementação de Vitaminas” e “Doenças Cardiovasculares”. Recorreu-se ao operador “e” para combinação dos descritores para rastreamento das publicações. Na língua inglesa, foram utilizados os descritores: “Homocysteine”, “Vitamin Supplementation” e “Cardiovascular Disease”. O operador lógico utilizado para o rastreamento das publicações em inglês foi o “and”. Em espanhol, foram utilizados os descritores: “Homocisteína”, “Suplementos de Vitamina” e “Enfermedades Cardiovasculares”. O operador “y” foi utilizado para combinação dos descritores e rastreamento das publicações.

Os artigos das pesquisas foram selecionados ou excluídos através da leitura do título, leitura do resumo e leitura do artigo na íntegra. Os critérios de inclusão foram: delimitação do ano de publicação dos artigos, só foram considerados aptos para esse estudo artigos publicados nos últimos dez anos (2001-2011), além de serem inclusos artigos apenas escritos em português, inglês ou espanhol. Os critérios para exclusão de artigos foram: artigos publicados fora da delimitação do ano de publicação estipulada (2001-2011), artigos escritos em outras línguas que não o português, o inglês ou espanhol e também foram excluídos artigos por repetição dos mesmos.

Inicialmente foram identificadas 855 publicações, sendo 115 na PUBMED, 14 na LILACS, 22 no SCIELO, 3 na BIREME e 701 na MEDLINE. Conforme esse Trabalho de Conclusão de Curso foi sendo escrito, mais pesquisas foram realizadas nos mesmos bancos de dados e também nas referências dos artigos encontrados, para atender às novas dúvidas e temas que surgiram com o estudo. Ao final de todas as pesquisas e seleções de artigos, 63 atenderam a todos os critérios de inclusão e foram utilizados como base para a discussão do tema.

RESULTADOS/DISCUSSÕES

Homocisteína - Estrutura e Metabolismo

A Homocisteína é um aminoácido sulfurado intermediário^{4,5,7,8} que não participa da síntese protéica⁷. Ela pode encontrar-se no organismo na forma livre (20-30%) ou associada a proteínas plasmáticas (70-80%), principalmente albumina^{2,16} e sua concentração plasmática normal varia entre 5 e 15 μ mol/L^{7,9}.

Os níveis plasmáticos totais ou séricos da Hcy começaram a ser estimados em meados dos anos 80 e os métodos envolvem técnicas relativamente complexas e caras. As técnicas da dosagem laboratorial da Hcy consistem em: Gerar Hcy livre por redução das pontes dissulfeto, mediante o uso de agentes redutores; Separar a Hcy de outros metabólitos de baixo peso molecular com grupo tiol, mediante Cromatografia Líquida de Alta Pressão (HPLC) ou por cromatografia gasosa capilar; Determinar a Hcy mediante detecção eletroquímica, espectro, sendo através de fotometria de massa ou fluorimetria prévia com fluorocromóforo; além de utilizar anticorpos monoclonais por imunoensaio^{2,4,7,17}.

A HPLC é o método de referência em que se mede a Hcy em jejum e após sobrecarga de metionina. É colhido o sangue primeiramente em jejum para determinar o nível basal de Hcy, e depois colhe o sangue novamente após a ingestão oral de 100mg de metionina, gerando assim, uma sobrecarga desse último aminoácido. As novas coletas de sangue são realizadas 2 horas e 8 horas após a sobrecarga, sendo que a coleta realizada 2 horas após sobrecarga, tem sido melhor validada e demonstra maior praticidade^{2,4,17}.

A Hcy foi descoberta em 1952, mas só em 1962 foram descritos dois casos de homocistinúria, uma elevação anormal de Hcy na urina. A Homocistinúria é definida como erro inato do metabolismo de transmissão autossômica recessiva, cuja principal causa é a deficiência de uma ou mais enzimas envolvidas no metabolismo da Hcy, principalmente a enzima cistationina- β -sintetase (C β S). Essa

patologia geralmente se associa a HHcy grave e tem sido considerada importante fator na etiopatogenia da doença vascular, principalmente dos grandes vasos^{4,5,18}.

Em 1964, foi determinada a Hcy na urina de crianças portadoras de deficiência mental e a ausência da enzima C β S em fragmento de biópsia hepática de criança com homocistinúria. Em 1969 descreveu-se pela primeira vez a relação entre HHcy, aterosclerose e trombose arterial e venosa em portadores dessa patologia. Entretanto, só em 1978 foi determinada pela primeira vez a Hcy em indivíduo saudável, e em 1985 foi descrita a correlação entre doença vascular e HHcy em heterozigotos para a homocistinúria^{4,5,18}.

A Hcy é produzida intercelularmente e exclusivamente pela desmetilação da metionina^{4,5,9,15}, esta proveniente tanto da dieta, como do catabolismo de proteínas endógenas^{4,12}. A metionina quando obtida pode seguir para formação de proteínas nos tecidos ou para a formação de homocisteína¹⁰. Para essa segunda via, tem-se que: a metionina condensa-se enzimaticamente com a porção adenosina da Adenosina Trifosfato (ATP), dando origem à S-Adenosil-Metionina (SAM)^{9,12,16}, que funciona como doador de metil universal para uma variedade de reações com receptores importantes, incluindo ácidos nucleicos, neurotransmissores hormônios e fosfolípidios¹⁶ além de participar de reações essenciais para a manutenção da mielina¹⁹. O SAM passa por uma desmetilação onde o produto é a S-Adenosil-Homocisteína (SAH), único precursor da Hcy, por meio de uma reação irreversível catalisada pela SAH hidrolase^{9,12,16}. A Hcy formada pode seguir então para duas vias principais: remetilação ou transulfuração^{2,4,5,7,8,10,11,12} (Figura 1).

Via da Remetilação

Nessa via, a Hcy adquire um grupo metil para formar novamente a metionina. Geralmente o grupo metil é doado pelo 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF), a forma circulante ativa do folato. Essa reação é catalisada pela metionina sintase, na qual a vitamina B₁₂ age como co-fator^{5,7,8,9,10,11,12}.

Outra forma da Hcy ser transformada em metionina é através da ação da betaína-homocisteína metiltransferase (BHMT). Essa reação também é dependente da vitamina B₁₂ e utiliza a betaína como doador do grupo metil^{8,9,10,11,12}.

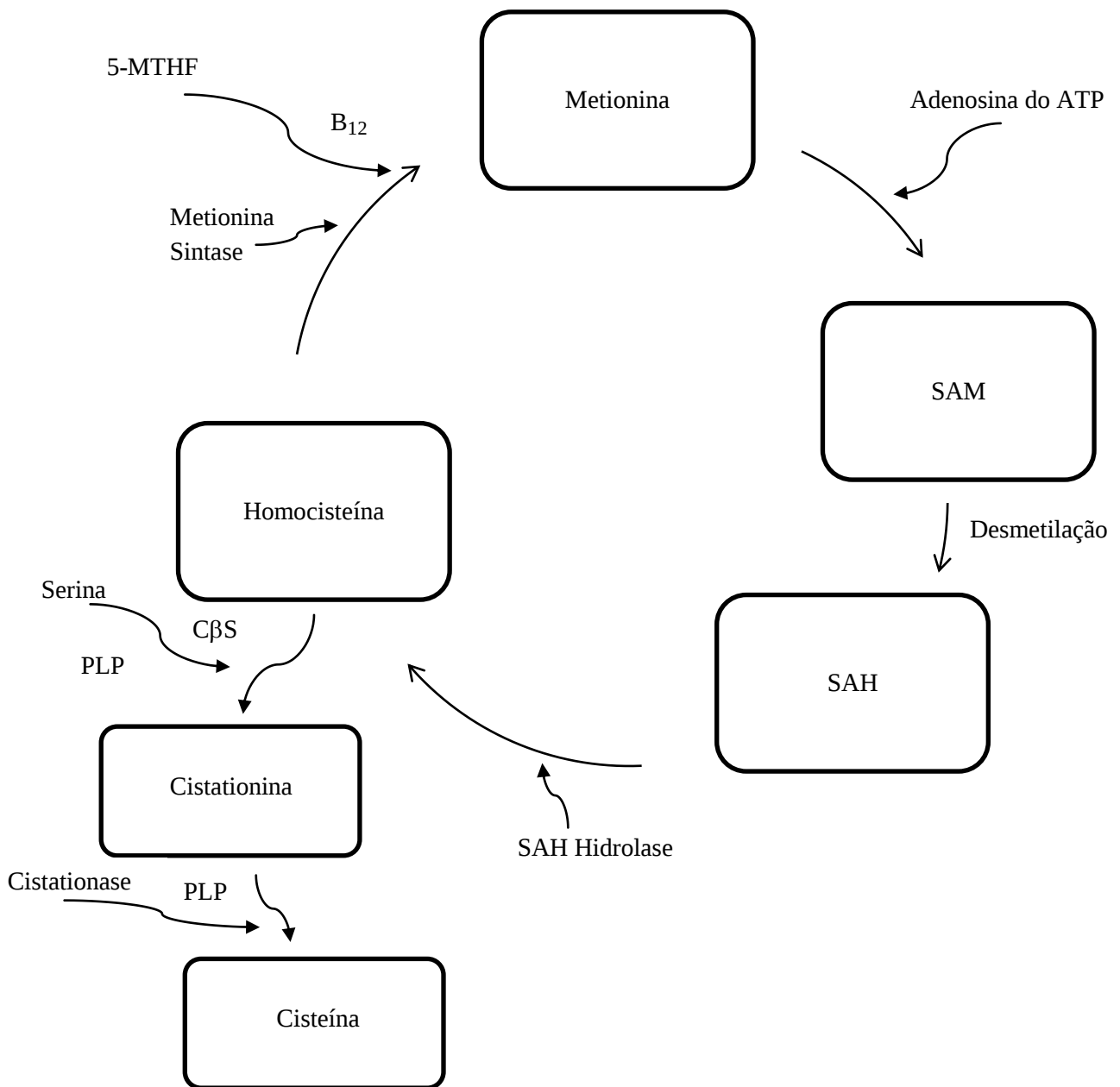
A formação do 5-MTHF se dá pelo folato dietético e é dependente da enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR)^{8,9,10,11}. Ele é mais utilizado como doador de metil para a Hcy porque ele ocorre em todos os tecidos, enquanto que a betaína está confinada principalmente ao fígado e rins^{5,8,9,12,16}.

Via da Transulfuração

Essa via ocorre principalmente no fígado e nos rins e é a via que dá origem a formação de cisteína¹¹. A Hcy condensa-se com a serina para formar a cistationina, por meio de uma reação irreversível, cuja enzima responsável é a CβS, que tem como coenzima o piridoxal 5-fosfato (PLP) que é a forma ativa da vitamina B₆. A cistationina é então hidrolisada à cisteína pela enzima cistationase, também dependente de PLP^{2,4,5,7,8,9,10,11,12,19}. A cisteína formada pode ser incorporada a glutathione ou metabolizada a sulfato e eliminada pelos rins^{2,7}.

Em condições metabólicas normais há um rigoroso balanço entre a formação e eliminação da homocisteína. Sendo assim, cerca de 50% da Hcy é destinada à via de remetilação e cerca de 50% é destinada a via de transulfuração^{11,12}. O principal regulador metabólico do fluxo de Hcy entre as vias de remetilação e transulfuração é o S-Adenosil-Metionina (SAM). Concentrações aumentadas de SAM, que refletem um excesso de metionina, provocam a inibição da enzima MTHFR, necessária à formação do 5-MTHF, favorecendo assim, a via de transulfuração¹².

Figura 1 - Metabolismo da Homocisteína



ATP: Adenosina Trifosfato; SAM: S-Adenosil-Metionina; SAH: S-Adenosil-Homocisteína; CβS: Cistationina-β-Sintetase; PLP: Piridoxal 5-fosfato; 5-MTHF: 5-metiltetrahidrofolato. Figura elaborada pela autora.

Além das vias de remetilação e transulfuração, a Hcy pode também seguir outros caminhos ao ser processada pelo organismo. Um caminho ocorre por oxidação, na qual duas moléculas de Hcy podem se combinar mediante a formação de uma ponte dissulfeto e será obtida a homocistina. Outra possibilidade é a Hcy perder uma molécula de água e formar a homocisteína tiolactona⁷. Esses dois caminhos ocorrem após a Hcy ser liberada para o plasma e sua auto-oxidação também pode originar formas ativas do oxigênio consideradas citotóxicas, tais como superóxido, peróxido de hidrogênio e radical hidroxila⁸.

A produção de Hcy ocorre em todas as células como um processo normal de metilação. Para manter os níveis intracelulares de Hcy baixos, ela é exportada para o compartimento do plasma. Estima-se que 1,2μmol de Hcy, ou cerca de 5-10% da produção celular diária total, são entregues diariamente ao plasma. Portanto, a Hcy é constantemente produzida e exportada pelas células, que também devem ser limpas para que os níveis basais permaneçam dentro de 10%, como acontece nos indivíduos saudáveis¹⁶.

Intracelularmente, a Hcy encontra-se principalmente em sua forma reduzida e seu transporte para o plasma é efetuado por meio de um carreador provavelmente específico. No plasma, apenas 1% encontra-se na forma reduzida, 99% está na forma oxidada. Destes, 20% combinam-se com compostos que contém outro grupo tiol, como a própria Hcy (homodímeros) ou a cisteína (heterodímeros)¹².

A Hcy reduzida, na forma de homodímeros e heterodímeros é denominada free Hcy (homocisteína livre). Os 80% restantes da Hcy oxidada encontram-se ligados a proteínas, principalmente à albumina, por meio de ligações dissulfídicas, sendo então denominadas bound Hcy (homocisteína ligada). Não se encontram esclarecidos ainda quais dissulfídeos podem ser captados pela célula e quais tipos de transporte são requeridos. Sabe-se que após sua entrada na célula, a Hcy liberada da ligação dissulfídica por redução, tornando-se disponível para ser metabolizada¹².

Homocisteína e Vitaminas B₆, B₁₂ e Folato

Vitamina B₆

Essa vitamina está presente nos alimentos na forma de três compostos diferentes: piridoxina, piridoxal e piridoxamina. A primeira é mais abundante nas plantas, enquanto as outras duas, no tecido animal. É estável ao calor, à luz e à oxidação⁴⁹. A recomendação nutricional dessa vitamina de acordo com Dietary Reference Intakes (DRI's) do Food and Nutrition do Institute of Medicine de 2002, pode ser encontrada na Tabela 1.

Tabela 1 - Recomendação Nutricional da Vitamina B₆

Faixa Etária	Recomendação mg/dia	Faixa Etária	Recomendação mg/dia
Até 6 meses	0,1	Homens 14-50 anos	1,3
7-12 meses	0,3	Homens >50 anos	1,7
1-3 anos	0,5	Mulheres 14-18 anos	1,2
4-8 anos	0,6	Mulheres 19-50 anos	1,3
9-13 anos	1,0	Mulheres >50 anos	1,5
Gestantes	1,9	Lactantes	2,0

As fontes alimentares são: carnes, aves, lêvedo, vísceras, farelo e germe de cereais integrais, feijão, aspargo, repolho, alcachofra, batata, banana, leite e gema de ovos^{17,49}.

Os principais sintomas da deficiência de B₆ são observados na pele (dermatite seborréica), no sistema nervoso (irritabilidade, confusão, distúrbios gastrointestinais, convulsões epiléptiformes com alterações eletrocardiográficas) e na hematopoiese (anemia hipocrômica e microcítica com hiperplasia eritrocitária medular e ferro sérico aumentado, sem evidências de hemólise)⁴⁹.

A vitamina B₆ é importante porque funciona como coenzima em grande número de reações que participam do metabolismo das proteínas, dos carboidratos e dos lipídeos^{49,50}. Entre suas funções metabólicas estão: participação em reações de transaminação, conversão do triptofano em niacina e serotonina, metabolismo do glicogênio, biossíntese do heme e da prostaglandina e síntese do ácido g-aminobutírico. Ainda está envolvida na neurotransmissão e na síntese de esfingolipídios e de outros importantes fosfolipídios, sendo, portanto, fundamental para o desenvolvimento do sistema nervoso central e da função cognitiva⁴⁹.

A vitamina B₆, na sua forma ativa, que é o PLP, participa como coenzima da via da transulfuração do metabolismo da Hcy, auxiliando esta a ser transformada em cisteína^{2,4,5,7,8,12}. Na deficiência de B₆ essa via pode ficar comprometida auxiliando no aumento dos níveis de Hcy. Alguns estudos demonstram que pacientes que apresentam deficiência de B₆, apresentam Hcy basal normal, mas alterada após sobrecarga com metionina².

Altas doses de vitamina B₆ devem ser empregadas para correção da deficiência de CβS, porém se usada por período de tempo prolongado e em doses superiores a 400mg/dia podem causar neuropatia periférica sensitiva⁴.

A importância da vitamina B₆ é comprovada não só no metabolismo da Hcy, mas também em outros processos metabólicos do organismo e por isso sua ingestão é de extrema relevância. O uso dessa vitamina como tratamento nutricional para a HHcy e a relação dela com as outras vitaminas pode ser melhor observado no tópico: Tratamento da Hiper-Homocisteinemia.

Vitamina B₁₂

A vitamina B₁₂ é uma vitamina complexa e hidrossolúvel, é um composto que contém cobalto e pertence à família das cobalaminas^{17,19,39}. A B₁₂ purificada tem o cobalto ligado ao cianeto e é chamada cianocobalamina^{19,24}. A vitamina quando em solução, é termoeestável, mas sofre decomposição pela ação da luz e dos álcalis⁴⁹. A ingestão diária recomendada da vitamina B₁₂ de acordo com as DRI's (2002) pode ser encontrada na Tabela 2.

Tabela 2 - Recomendação Nutricional da Vitamina B₁₂

Faixa Etária	Recomendação µg/dia	Faixa Etária	Recomendação µg/dia
Até 6 meses	0,4	9-13 anos	1,8
7-12 meses	0,5	≥14 anos	2,4
1-3 anos	0,9	Gestantes	2,6
4-8 anos	1,2	Lactantes	2,8

As principais fontes alimentares dessa vitamina são alimentos de origem animal: peixes, carnes bovinas, fígado, aves, ovos, leite e outros produtos lácteos^{17,19,24,39,49}. O principal órgão que armazena essa vitamina é o fígado, seguido pelos rins, mas ela é encontrada em todos os tecidos animais^{39,49}.

Uso de drogas como colchicina, neomicina e contraceptivos orais, além do álcool reduzem a absorção da vitamina B₁₂²³. Mal absorção ou baixa concentração dessa vitamina também ocorrer em: idosos, gestantes, gastrite crônica, gastrectomia, resecção do íleo, doença de Crohn, doença celíaca, doença hepática, pancreatite severa, espru tropical, vegetarianismo restrito, HIV, além de defeitos genéticos no metabolismo de B₁₂^{15,39}. Recomenda-se que pessoas acima de 50 anos devam ingerir alimentos fortificados com B₁₂ ou suplementos alimentares

contendo essa vitamina, porque de 10 a 30% das pessoas mais velhas podem absorver mal essa vitamina¹⁷.

A deficiência está associada a falha da divisão celular normal, principalmente na medula óssea e mucosa intestinal²³. A manifestação clássica da deficiência de cobalamina é a anemia megaloblástica^{19,44,49}, na qual as hemácias e os glóbulos brancos produzidos pela medula óssea são imaturos e maiores que o normal³⁸.

Os sintomas dessa condição clínica incluem perda de apetite, astenia, dores abdominais, enjôos, diarreia, alterações da pele, queda de cabelo, boca e língua dolorida e cansaço³⁹. A Anemia megaloblástica geralmente é acompanhada de alterações neurológicas graves, resultantes da desmineralização do SNC e periférico^{19,39,41,44,49}. As alterações neurológicas manifestam-se por ataxia, psicose, parestesia, desorientação, demência, déficits de memória, distúrbio psicomotor, dificuldade de concentração, transtornos depressivos, mas também pode ocorrer anorexia, palpitação, constipação, glossite, maior tempo de coagulação sanguínea e maior risco de infarto do miocárdio^{19,24,27,39}.

O diagnóstico da deficiência de B₁₂ é necessário, porém difícil, pois os sinais hematológicos são similares aos da deficiência de ácido fólico. Quanto mais tarde for diagnosticada, mais graves serão as complicações e algumas dessas podem ser irreversíveis se não houver tratamento³⁹. O diagnóstico pode ser realizado também através da avaliação dos níveis de Hcy sérica, AMM e a holoTC II^{19,39}.

Essa vitamina não é sintetizada pelos humanos, apenas por alguns microorganismos e, portanto, é de extrema importância sua presença na dieta. O fornecimento da vitamina B₁₂ pode ser proveniente também por meio da síntese de bactérias da flora intestinal^{15,19,39,40}. Há indícios de que alguns vegetais poderiam conter essa vitamina, mas essa informação não é comprovada, pois apesar da superfície dos vegetais conter resíduo da vitamina em questão, esta é proveniente da presença de microorganismos produtores de cobalamina encontrados no solo^{15,39}. Além de que a vitamina B₁₂ só é encontrada em vegetais na forma inativa, como análogos da vitamina, não tendo a mesma função no organismo que a forma ativa, podendo agir até com efeitos antagônicos a B₁₂³⁹.

A metabolização da vitamina B₁₂ inicia na boca e se prolonga até o íleo³⁸, onde acontece a absorção de 50% da ingestão oral dessa vitamina²³. A cobalamina é ligada a uma proteína R produzida pelas células salivares e pancreáticas, respectivamente. A pepsina e o ácido clorídrico presentes no estômago separam as proteínas animais, dispensando a cobalamina livre e formando um complexo R salivar. No duodeno, as proteases do suco pancreático, especificamente a tripsina pancreática, quebra o complexo vitamina B₁₂ e fator R, liberando a cobalamina³⁸.

Após isso, o fator intrínseco, que é uma glicoproteína, é secretado pelas células parietais e se une a vitamina B₁₂ no duodeno. Esse complexo permanece intacto até que com o auxílio do mineral cálcio e de um pH acima de 6, a vitamina se adere as proteínas receptoras do fator intrínseco das células epiteliais do íleo terminal ocorrendo a absorção³⁹. Quando carregada do enterócito para a veia porta, ocorre a ligação à proteína holoTC II. Todo esse processo de absorção tem duração de várias horas^{19,39} e cerca de 99% da cobalamina ingerida requer o fator intrínseco para absorção, sendo apenas 1% absorvida por difusão passiva no íleo terminal³⁹.

A vitamina B₁₂ é transportada no sangue por holoTC I, II e III²⁴, sendo a II a principal porque mesmo representando apenas 10% do grupo, é essencial por transportar a cobalamina para os tecidos e as células do organismo³⁹. Ela é armazenada principalmente no fígado (50-90%), mas também ocorre estoque nos rins, coração, músculo, pâncreas, cérebro, sangue, baço e medula óssea³⁹.

O nosso organismo tem grande reserva de vitamina B₁₂^{24,39} e a armazena de quatro a sete anos, reabsorvendo cerca de 2/3 ou 1µg/dia dessa vitamina pela circulação êntero-hepática, dessa forma, preservando a B₁₂. Devido a essa reabsorção, a excreção dessa vitamina é lenta e a deficiência nutricional pode passar despercebida, porém quando essa reabsorção cessa, o estoque é consumido sem reposição, desenvolvendo a deficiência desse nutriente³⁹.

A vitamina B₁₂ é essencial para o funcionamento normal do metabolismo das células, em especial as do trato gastrointestinal, da medula óssea e do tecido nervoso^{39,49}, é também necessária para o crescimento. Participa do metabolismo das proteínas, carboidratos e lipídios^{24,49}, sendo importante também para a síntese de DNA, metionina e Hcy^{24,39}, e está associada à absorção do ácido fólico^{39,49}.

A vitamina B₁₂ funciona como cofator para a metionina sintase, no qual promove a metilação da Hcy à metionina, sendo assim, deficiência de B₁₂ causa redução de SAM, consequente aumento de Hcy e também redução de importantes reações de transmetilação no organismo²⁴.

Além de todas as reações que envolvem a vitamina B₁₂ como cofator ou coenzima, essa vitamina é de fundamental importância para o metabolismo da Hcy e está relacionada também com o folato que é outro cofator do metabolismo desse aminoácido. A relação da cianocobalamina com a HHcy e com as outras vitaminas estão descritas também no tópico: Tratamento da Hiper-Homocisteinemia.

Folato

É a vitamina B₉ do complexo B. A folacina e o folato são uma classe genética que inclui um grupo de compostos químicos e nutricionalmente similares ao ácido fólico⁴⁹. Folato é a forma da vitamina naturalmente encontrada nos alimentos e o ácido fólico é a forma mais estável do folato, porém não é encontrado naturalmente nos tecidos vivos, é encontrado apenas em suplementos vitamínicos e alimentos fortificados^{24,51,52}. A folacina não é estável ao calor e por isso o processamento de alimentos a temperaturas elevadas resulta em perdas consideráveis de ácido fólico, como acontece na produção do leite em pó e na cocção dos alimentos que reduz 50% do seu teor^{49,53}. A ingestão diária recomendada do folato de acordo com as DRI's (2002) pode ser observada na Tabela 3.

Tabela 3 - Recomendação Nutricional do Folato

Faixa Etária	Recomendação µg/dia	Faixa Etária	Recomendação µg/dia
Até 6 meses	65	9-13 anos	300
7-12 meses	80	≥14 anos	400
1-3 anos	150	Gestantes	600
4-8 anos	200	Lactantes	500

As melhores fontes de folato são as vísceras, o feijão e os vegetais de folha verde como o espinafre, aspargo e brócolis⁵³. Essa vitamina também é encontrada em alimentos como: abacate, abóbora, batata, carne de vaca, carne de porco, peixes, cenoura, couve, cereais integrais, fígado, soja, laranja, melão, leite, maçã, milho, salsinha, amendoim, castanhas, ovo e queijo^{17,24,51,52,53}.

Considera-se difícil alcançar o requerimento necessário de ácido fólico numa dieta sem alimentos fortificados com essa vitamina, pois a alimentação habitual fornece apenas cerca de 0,25mg/dia⁵³. Um estudo feito em 2004 com 1180 gestantes adolescentes, na cidade do Rio de Janeiro, analisou o consumo de folato durante a gestação e observou que o consumo esteve abaixo do recomendado em 75% das adolescentes⁵³.

Pela dificuldade na ingestão da recomendação de ácido fólico, foi regulamentada a adição de ácido fólico e também de ferro às farinhas de trigo e milho no Brasil pela Recomendação Diária de Consumo (RDC) n. 344 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que determinou em 2004, que cada 100g destas farinhas deveriam conter 0,15mg de ácido fólico⁵³.

Essa dosagem é igual a adotada pelo Canadá e pode ser comparada com a dos Estados Unidos que é de 0,14mg. A recomendação do Chile é maior que a do Brasil sendo 0,22mg a cada 100g de farinhas. Algumas organizações americanas recomendam que a fortificação seja de 0,35mg a cada 100g de produto. Cerca de 40 países já tornaram obrigatória a fortificação de farinha de trigo com ácido fólico⁵³.

A deficiência produz efeitos na reprodução celular e alteração na síntese de proteínas. Esses efeitos se tornam mais evidentes em tecidos de crescimento rápido⁴⁹. A deficiência causa anemia megaloblástica ou macrocítica, leucopenia, anorexia, diarreia, glossite, perda de peso, alterações dermatológicas (dermatite, acne e eczema), irritabilidade e demência⁴⁹. Alcoólatras, pacientes em uso de drogas (anticonvulsivantes, antituberculose e contraceptivos orais), portadores de hepatopatias, queimaduras, câncer, anemia hemolítica crônica e doença inflamatória intestinal, bem como as mulheres durante a gravidez e lactação podem apresentar deficiências dessa vitamina²⁴.

Ele atua como coenzima no metabolismo de aminoácidos, síntese de purinas e pirimidinas, síntese de ácido nucléico DNA e RNA e é vital para a divisão celular e síntese protéica^{24,49,51,53}. É essencial às células vermelhas e brancas do sangue, à medula óssea e sua maturação. O folato controla a anemia macrocítica da gravidez e a anemia megaloblástica na infância⁴⁹. A principal função das coenzimas folato é

receber e doar radicais metil em vias metabólicas. O folato endógeno circulante, sob forma de 5-MTHF é transportado no plasma ligado inespecificamente a proteínas ligantes de baixa afinidade, principalmente a albumina, responsável por 50% do folato ligado. Nos tecidos, o transporte de folato ocorre por carreadores de baixa e alta afinidade, que se ligam a receptores de folato reduzido e seus análogos inativos⁵¹.

O folato é excretado na urina e na bile em torno de 100µg por dia em humanos e é armazenado no tecido hepático como poliglutamato⁵³. A biodisponibilidade do folato dietético para absorção intestinal é de 60%, enquanto o medicamentoso é 98%^{9,53}.

O melhor indicador do estado nutricional do folato é a concentração de folato nos eritrócitos e a Hcy plasmática que vem sendo considerada também um indicador do estado nutricional do folato⁵³.

No metabolismo da Hcy, as vitaminas B₆ e B₁₂ atuam como coenzimas e, assim, não são utilizadas em excesso durante a reação nas quais estão envolvidas. O ácido fólico, entretanto, funciona como um doador do grupo metil na reação de remetilação e é utilizado em quantidades ascendentes até que seja revertido em 5-MTHF. Durante a reação de remetilação, o grupo metil do 5-MTHF é transferido para a Hcy pela vitamina B₁₂ para, posteriormente, formar a metionina. Por essa razão, o ácido fólico age como cofator limitante para tal reação, e a ausência desse doador do grupo metil não pode ser compensada pela vitamina B₁₂. Dessa forma, a vitamina B₁₂ tem sido considerada menor determinante das concentrações plasmáticas de Hcy do que o ácido fólico. Por outro lado, em indivíduos com concentrações de vitamina B₁₂ abaixo da normalidade, a resposta máxima a suplementação de ácido fólico só é alcançada quando a vitamina B₁₂ é oferecida concomitantemente⁵.

O ácido fólico parece ser ainda mais importante no metabolismo da Hcy que a vitamina B₆ e vitamina B₁₂ e a relação dessa vitamina com as outras já estudadas e com a HHcy podem ser observadas no tópico: Tratamento da Hiper-Hmocisteinemia.

Hiper-Homocisteinemia

A Hiper-homocisteinemia é uma condição na qual a regulação dos níveis intracelulares de Homocisteína é interrompido e a exportação desse aminoácido para o plasma é acelerado e/ou a depuração da Hcy plasmática normal é diminuída¹⁶. As concentrações que caracterizam a HHcy moderada estão entre 15 e 30 $\mu\text{mol/L}$, intermediária entre 30 e 100 $\mu\text{mol/L}$ e grave acima de 100 $\mu\text{mol/L}$ ^{7,10,11}. Quando não tratada o paciente tem 50% de chance de vir a ser portador de eventos tromboembólicos. Se o indivíduo tiver menos que 30 anos, a mortalidade poderá chegar a 20%⁷. Na população em geral, a prevalência de HHcy é em média de 5-7%^{2,5}.

Concentrações plasmáticas elevadas de Hcy estão associadas a defeitos congênitos no tubo neural e no coração, além de abortos e outras complicações na gravidez⁵. As manifestações clínicas da HHcy incluem: anormalidades neurológicas, osteoporose, retardo mental, tromboembolismo e doenças vasculares em idade precoce^{5,20}.

O aumento do nível sérico da Hcy que determina a HHcy pode ser atribuído a diversos fatores, tanto genéticos, como adquiridos^{12,17}. Na população os fatores mais encontrados são:

Fatores Hereditários: Esses fatores estão relacionados a defeitos nos genes responsáveis pela codificação das enzimas envolvidas no metabolismo da Hcy. Usualmente as elevações séricas da Hcy são resultado dos defeitos no gene codificador da C β S, que resulta em homocistinúria congênita^{4,7,12,17}. Essa doença causa elevações na excreção urinária, além da elevação da Hcy que ocorre principalmente em indivíduos homozigotos, os quais geralmente morrem antes de completarem 30 anos de idade por algum evento tromboembólico agudo. Nos heterozigotos ocorre a elevação da Hcy, porém de grau leve a moderado¹². A clássica síndrome de homocistinúria inclui doença vascular prematura e trombose, retardo mental e anormalidades esqueléticas¹⁷.

Outra causa de HHcy menos severa¹⁷, porém mais comum¹⁸, é a mutação no gene codificador da enzima MTHFR que é importante para a via da remetilação,

pois forma o 5-MTHF no ciclo do folato^{12,17,18}. Essa mutação pode ser homozigótica ou heterozigótica e ocorre devido à troca de citosina por timina no nucleotídeo 677 do gene codificador do MTHFR, ficando assim 677T^{18,21}. Esse fato resulta na substituição da alanina pela valina na enzima expressa, o que confere ao MTHFR uma menor atividade específica e uma maior inatividade ao calor, por isso, denomina-se MTHFR termolábil¹². Essa forma termolábil contribui para insuficiência funcional e consequente HHcy observada nos homozigotos^{20,21}. Da população geral, 10% são homozigotos (TT), 43% são heterozigotos (CT) para essa anomalia¹⁸. É uma alteração genética que também tem uma manifestação maior em indivíduos homozigotos que ficam com uma atividade 70% menor dessa enzima, enquanto os heterozigotos possuem uma diminuição da atividade de 35% da enzima¹². Os pacientes com essa deficiência homozigótica desenvolvem não só o aumento sérico da Hcy, como também síndrome clínica, que consiste de disfunção neurológica, retardo psicomotor, epilepsia e neuropatia periférica, além de alteração nos ossos longos, deslocamento ocular e doença vascular agressiva, principalmente tromboembolismo^{2,17}. Também podem ocorrer erros inatos do metabolismo da vitamina B₁₂, causando alterações na absorção, transporte ou ativação dessa vitamina, trazendo como consequência a redução da atividade da metionina sintase. Essa cascata de fenômenos interfere no metabolismo da Hcy, causando seu aumento⁷.

A prevalência de mutações homozigóticas ou heterozigóticas relacionadas ao aumento de Hcy, não está apenas relacionada ao fator genético. Já há estudos que comprovam depender da raça ou da localização geográfica. Tem sido observada prevalência da mutação homozigótica para o MTHFR em 10% dos caucasianos, além da incidência em 1,45% nos negros e em 1,20% dos índios⁷.

Idade: Redução da atividade enzimática ou alteração da função renal ocorrem conforme o avanço da idade e levam ao aumento da Hcy^{9,12,17}. Os níveis sérios habitualmente encontrados são de 3-6μmol/L em recém-nascidos e crianças, 5-8μmol/L em adolescentes, 5-13μmol/L nos adultos e mais que 10μmol/L nos idosos⁹. Além disso, por idosos apresentarem maior deficiência de vitaminas, o que eleva o risco de HHcy e consequente doença coronária, nesse grupo de indivíduos^{2,22}.

Sexo: Homens saudáveis apresentam níveis plasmáticos de Hcy 21% superiores às mulheres^{4,9}. A relação do sexo com a Hcy se dá principalmente pela influência da ação dos hormônios sexuais no metabolismo desse aminoácido, além de maior massa muscular e maiores valores de creatinina encontrados em homens. Porém mulheres em período pós-menopausa conseguem aproximar seus valores de Hcy aos dos homens^{12,17}, isso porque na menopausa ocorre a diminuição de estrógenos causando o aumento dos níveis de Hcy^{2,4}. Mulheres grávidas tem nível de Hcy plasmática 50% menor comparado as não-grávidas e essa porcentagem ainda diminui se houver terapia hormonal. Esses resultados são devido ao aumento de hormônios estrógenos, na gestação ou na terapia hormonal, o que confere a redução dos níveis de Hcy⁴.

A influência da idade e do sexo como reais marcadores dos níveis de Hcy foi confirmada em estudos de Akanji *et al* (2010) realizados em 774 crianças e adolescentes árabes, sendo 316 meninos e 428 meninas entre 10-19 anos. Os meninos tiveram níveis de Hcy total e folato maiores que as meninas, embora essas apresentassem maiores níveis da vitamina B₁₂. Também comparando os participantes mais próximos dos 10 anos com os mais próximos dos 19 anos, observou-se que com esse avançar da idade, os níveis das vitaminas caíram e os níveis de Hcy aumentaram²³.

Função Renal: Existe uma correlação entre os níveis séricos de Hcy e creatinina. Pacientes com alguma deficiência na função renal possuem concentrações maiores de Hcy sérica, podendo ser de duas a quatro vezes maiores em pacientes com IRC ou em diálise^{12,17}. Esse assunto será posteriormente discutido.

Deficiências Nutricionais: Deficiências de vitaminas, tais quais B₆, B₁₂ e folato, que funcionam como cofatores do metabolismo da Hcy, afetam os níveis desse aminoácido^{2,4,7,12,17,18,22,24}. Ainda há medicamentos que interferem no metabolismo dessas vitaminas, consequentemente afetando os níveis de Hcy, tais como: Metotrexato, fenitoína e carbamazepina que afetam de forma negativa os níveis de ácido fólico; óxido nítrico que reduz os níveis da vitamina B₁₂; e teofilina que tem ação inibitória da fosfodiesterase e pode causar HHcy por interferir na síntese da piridoxal fosfato que é a forma coenzimática da vitamina B₆^{2,4,7,11,17}. A HHcy relacionada com a deficiência nutricional será aprofundada em outro tópico.

Estilo de Vida: Apesar das controvérsias entre os estudos já realizados, alguns comprovam que fumo, sedentarismo, consumo de álcool e café afetam os níveis de Hcy^{9,11,12}. O tabagismo interfere na Hcy devido ao fato da nicotina possuir efeitos nocivos sobre a síntese orgânica de piridoxal fosfato⁷. O sedentarismo parece influenciar de forma inversa os níveis de Hcy e o café possui uma relação direta com esse aminoácido. O papel do álcool difere nos estudos, alguns mostram uma relação direta e outros uma relação inversa¹².

Host-Schumacher *et al* em estudo realizado na Costa Rica no ano de 2005, avaliaram os tradicionais fatores de risco para DCVs numa amostra de 399 voluntários entre 20 e 40 anos de ambos os sexos; onde foram estudadas as seguintes variáveis: sexo, idade, hábito de fumar, consumo de café, bebidas alcoólicas e alimentação; e realizados vários exames laboratoriais, entre os quais, os níveis séricos de Hcy, folato, vitamina B₁₂, e creatinina, além da avaliação genética²⁵. Observaram que a prevalência de HHcy foi 6%, sendo que 31% dos casos apresentavam valores apenas um pouco abaixo do limiar do qual considera-se HHcy; 29% apresentavam o genótipo TT para enzima MTHFR; 18 apresentavam deficiência de vitamina B₁₂ e não foram observados casos de baixo nível de folato sérico. Entretanto, não encontraram associações significantes dos níveis de Hcy e as demais variáveis estudadas²⁵.

Outras Doenças: Hormônios da tireóide também alteram a Hcy, elevando esse aminoácido no hipotireoidismo, enquanto os valores são normais no hipertireoidismo^{2,4}. Também diversos tipos de neoplasias malignas, incluindo câncer de mama, ovário e tumor de pâncreas também podem afetar os níveis de Hcy. Acredita-se que células tumorais, além de suas características peculiares, como divisão mitótica descontrolada, pouca adesividade às demais células e alto índice de mutações gênicas, também não são capazes de metabolizar a homocisteína endógena^{7,11,17}.

Conhecidas as causas da HHcy, se faz necessário a análise dos efeitos da mesma, uma vez que, os altos níveis de Hcy vem ganhando o interesse de mais estudiosos por alcançar uma grande importância como fator de risco para Doença Arterial Coronária (DAC)⁴. Além de ser considerada um fator etiológico-metabólico para a doença vascular prematura e trombose¹⁷.

Hiper-Homocisteinemia e Doenças Cardiovasculares

As DCVs representam a principal causa de morte em países desenvolvidos^{2,26} e também nos países em desenvolvimento²⁵. Também constituem a principal causa de morte em nosso país, sendo responsáveis por cerca de 30% dos óbitos para todas as faixas etárias³. Estima-se que em 2020, as doenças crônicas serão responsáveis por quase $\frac{3}{4}$ de todas as mortes no mundo, e que 71% das mortes devido à Doença Isquêmica do Coração (DIC) e 75% das mortes devido a Acidente Vascular Cerebral (AVC) ocorrerão em países em desenvolvimento²⁴.

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica que acomete principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre. A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio que vai gerar a expressão de moléculas de adesão que mediarão a entrada de monócitos e linfócitos para a camada íntima. Induzidos por proteínas quimiotáticas, os monócitos migram para o espaço subendotelial onde se diferenciam em macrófagos, que captam lipoproteínas modificadas e originam as células espumosas, que são o principal componente das estrias gordurosas, são liberados diferentes mediadores inflamatórios levando à formação da placa aterosclerótica²⁴. Quanto maior o número de lipoproteínas no plasma, maior será o depósito dessas na parede arterial, facilitando o início da aterogênese.

As placas podem ser divididas em estáveis (predomínio de colágeno organizado com capa fibrosa espessa, escassas células inflamatórias e núcleo lipídico menos proeminente) ou instáveis (atividade inflamatória intensa, especialmente nas bordas laterais, com grande atividade proteolítica, núcleo lipídico proeminente e capa fibrosa tênue). A ruptura da capa expõe material lipídico altamente trombogênico levando à formação de um trombo sobrejacente²⁴.

Ao longo da vida, pequenas trombozes parecem ocorrer, determinando remodelamento das placas, frequentemente sem manifestações clínicas. Entretanto, o grau de trombose sobreposta à placa rompida determinará a magnitude do evento cardiovascular²⁴. As lesões ateroscleróticas são responsáveis por 95% das coronariopatias e 75% dos AVCs¹¹.

Estudos demonstram o indiscutível papel das dislipidemias, LDL (Lipoproteína de Baixa Densidade) elevado, HDL (Lipoproteína de Alta Densidade) diminuído, HAS, tabagismo, idade e DM como fatores de risco independentes para aterosclerose e consequente DIC. Mas, além desses, há outros fatores de risco que vem sendo estudados, como: história familiar precoce de DIC, obesidade (principalmente a central), sedentarismo, etnia, fatores psicossociais, triglicerídeos séricos, lipoproteínas plasmáticas (principalmente a A), LDL pequena e densa, fibrinogênio e Hcy^{3,26}.

Desde 1970, existem estudos mostrando uma relação da HHcy e as DCVs²⁴. Atualmente, ela é considerada um fator de risco independente para essas doenças^{2,9,12,15,18,19,21,22,25,27,28,29,30}. Elevadas concentrações plasmáticas de Hcy tem sido identificadas como fator de risco independente para doenças protrombóticas e ateroscleróticas, incluindo aterosclerose cerebral, coronária e periférica^{2,4,7,11,12,15,24,29}, além de aumentar a severidade da DAC. A Hcy favorece a instalação de placas de ateroma nas artérias elásticas e musculares e também pode acometer vasos de todos os calibres com trombozes tanto arteriais quanto venosas²¹. Até 10% dos eventos coronários podem ser atribuídos aos níveis de homocisteína^{1,15,24}.

Verifica-se que 5-7% da população geral demonstra HHcy, e destes, 13-47% dos que tem doença vascular aterosclerótica, possuem níveis de HHcy moderados a intermediários^{2,5}. A HHcy também é encontrada em cerca de 60% dos pacientes com doença arterial periférica confirmada¹². Homens com concentrações plasmáticas de Hcy 12% acima do limite superior considerado normal (15μmol/L) tem três vezes mais chances de ter infarto do miocárdio que aqueles com níveis abaixo de 10μmol/L, mesmo com a correlação de outros fatores²².

A partir de dados da literatura existente, estudos observaram que um aumento de 5μmol/L nos níveis de Hcy total confere o mesmo aumento de risco para doença vascular que um aumento de 20mg/dl nos níveis de colesterol total¹⁷, e eleva em 1,7 o risco relativo para isquemia coronariana e em 1,5 para isquemia cerebrovascular, alcançando um risco de 6,8 no caso de acometimento vascular periférico²².

Vários mecanismos podem levar a HHcy a desencadear a formação da placa aterosclerótica, mediados pelas suas propriedades aterogênicas e protrombóticas: Aumento do estresse oxidativo, com inibição da formação de óxido nítrico, pelo endotélio causando vasoconstrição; Produção dos radicais superóxido e peróxido de hidrogênio causando lesão endotelial; Oxidação do LDL subendotelial e aumento da atividade dos macrófagos; Indução do crescimento e proliferação das células da musculatura lisa vascular causando migração para a camada subendotelial, com crescimento da placa de ateroma; Ativação plaquetária gerando adesão e agregação com formação do trombo plaquetário nas áreas de lesão endotelial^{2,4,5,7,8,11,12,17,22,29}.

Acredita-se que o estresse oxidativo da Hcy na disfunção vascular, ocorra a partir da auto-oxidação do grupo sulfidrila da Hcy ao reagir cataliticamente com íons cúprico e férrico, gerando H_2O_2 e radicais superóxido (O_2). Provavelmente essas moléculas são responsáveis pela citotoxicidade da Hcy. Uma consequência da formação de radicais O_2 e também de OH^- é a peroxidação lipídica que ocorre na superfície das células endoteliais e dentro das partículas de lipoproteínas no plasma. As LDLs não oxidadas são fracamente aterogênicas, mas sua forma oxidada (fortemente aterogênica) é imediatamente assimilada por monócitos. A LDL oxidada, na presença de plaquetas, pode promover a geração de tromboxanos e, assim, ativar a trombogênese³¹.

A Hcy é um regulador natural dos leucócitos, pois ativa separadamente cada tipo e também a célula endotelial. A indução de leucócitos e adesão endotelial provocada pela Hcy gera a migração transendotelial dos leucócitos e lesão endotelial. Haverá então alteração seletiva da expressão de proteína de quimioatração de monócitos e interleucinas que levam a libertação de citocinas e antagonistas inflamatórios. Ocorrendo a sucessão de eventos descritos anteriormente na formação da placa aterosclerótica^{2,4}.

Os efeitos da HHcy sobre a cascata de coagulação fazem com que a trombose venosa seja a complicação mais comum nessa patologia. Essa complicação ocorre porque a HHcy diminui a trombomodulina, diminui a ativação da antitrombina III e impossibilita a união do fator com seu receptor tissular do plasminogênio. Causando

respectivamente: diminuição da ativação de proteínas, menor controle na ativação da trombina e diminuição da ativação da fibrinólise^{17,22}.

As consequências dos níveis alterados de Hcy favorecem a ruptura ou erosão de placa aterosclerótica com formação de trombo associado, dessa forma favorecendo que a DAC evolua de forma brusca e aguda: processo isquêmico silencioso, cardiomiopatia, angina estável, demorada progressão de aterosclerose coronariana, seguida por angina instável, infarto do miocárdio e morte súbita⁷.

Essas propriedades aterogênicas da Hcy foram descobertas através da observação dos fenômenos ateroscleróticos em crianças com homocistinúria. Acredita-se que os fatores etiológicos para aterosclerose são devido ao aumento da conversão da Hcy em Homocisteína tiolactona (a lactona interna cíclica da Hcy). A consequência é que os grupamentos amina livres do LDL são tioladas pela homocisteína tiolactona, causando agregação e aumento da captação de LDL por macrófagos, o que explica a deposição lipídica nas placas ateromatosas⁷.

A homocisteína tiolactona, quando dentro da parede do vaso, promove agressões a parede da túnica íntima das artérias, oxidação do colesterol e dos lipídios insaturados, agregação plaquetária, produção de fatores trombogênicos, hiperplasia da musculatura lisa da túnica íntima dos vasos, deposição de glicosaminas sulfatadas, fibrose e calcificação das placas ateroscleróticas⁷.

Vollset et al (2001) estudaram as associações entre a Hcy plasmática e todas as causas de mortalidade, separando causas cardiovasculares e não cardiovasculares. O estudo foi prospectivo com 2127 homens e 2639 mulheres entre 65 e 67 anos pertencentes ao banco de dados de Hordaland, na Noruega. Durante acompanhamento de quatro anos, 162 homens e 97 mulheres morreram. Uma relação evidente foi encontrada entre a Hcy plasmática e as causas de mortalidade, sendo significativamente alta para todas as causas de morte. O aumento de 5µmol/L de Hcy foi associado a 49% do aumento de todas as causas de mortalidade, a 50% do aumento da mortalidade de causa cardiovascular, a 26% do aumento da mortalidade referente ao câncer, e a 104% do aumento da mortalidade de causas não relacionadas a DCVs e câncer⁶.

Wald *et al* (2002) realizaram uma metanálise de 72 estudos, que tinham a prevalência da mutação do gene da MTHFR analisada em casos e controles, e em mais 20 estudos prospectivos que examinaram a relação entre a Hcy sérica e o risco da doença vascular. O objetivo foi tentar esclarecer se era casual a associação da HHcy à DIC, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e AVC. Foi observado que a Hcy tem associação significativa com as doenças estudadas nos dois tipos de estudos analisados, os genéticos e os prospectivos. O estudo também observou que diminuições de $3\mu\text{mol/L}$ nas concentrações de Hcy atuais, obtidas pela ingestão crescente de ácido fólico, reduzem o risco de DIC em 16%, trombose venosa profunda em 25% e AVC em 24%³².

Stahlke *et al* (2004) estudaram cortes histológicos da aorta de coelhos alimentados com sobrecarga de metionina e observaram que quando há condições que favoreceram a elevação sérica da Hcy, a lesão endotelial se instala precocemente. Os cortes histológicos demonstraram a presença de células espumosas após dois meses do início dessa dieta²².

Gravina-Taddei *et al* (2005) investigaram se a HHcy é fator de risco independente para doença aterosclerótica coronariana em idosos. O estudo foi de caso-controle com 172 idosos, 88 pertencentes ao grupo controle e 84 ao grupo caso, que apresentavam DAC confirmada, todos com idade igual ou superior a 65 anos. Foram coletados dados a partir da análise de cineangiocoronariografia, anamnese, questionário, exame físico, medidas antropométricas e exames de sangue. A Hcy foi analisada de forma contínua, e verificou-se que, na análise univariada, os idosos do grupo caso apresentaram média de níveis de homocisteinemia significativamente mais elevada que a dos idosos do grupo controle, sendo $14,33\mu\text{mol/L}$ e $11,99\mu\text{mol/L}$, respectivamente. Dos 172 idosos, 59 (34%) apresentavam HHcy (considerando níveis acima de $14\mu\text{mol/L}$), desses 37,3% encontravam-se no grupo controle e 62,7% no grupo caso. A partir de análise categorizada multivariada, a HHcy se mostrou uma variável independente apresentando razão de risco de 2,0297. A análise contínua observou razão de risco de 1,07 para DAC a cada aumento de $1\mu\text{mol/L}$ de homocisteína. A partir desses resultados o estudo concluiu que a HHcy é um fator de risco independente para DAC em idosos¹⁰.

Tem sido observado que homozigotos com alteração genética no nucleotídeo 677 do gene codificador da MTHFR apresentam risco aumentado para DAC em Israel, América do Norte e no Japão²¹. De acordo com esse fato, Muniz *et al* (2006) realizaram um estudo para relacionar essa alteração genética com a HHcy na DAC. Foram avaliados 93 pacientes com DAC documentada, atendidos no Hospital Oswaldo Cruz em Recife-PE, e 108 indivíduos da mesma cidade para compor o grupo controle. O grupo controle teve faixa etária entre 23 e 61 anos, e 69% eram do sexo feminino, enquanto o grupo de pacientes teve faixa etária entre 33 e 67 anos, e 53% eram do masculino. Os grupos de pacientes e controles foram homogêneos quanto aos perfis genéticos para o polimorfismo investigado e não apresentaram diferenças significativas em relação aos perfis lipídicos. Observou-se que 39,9% dos pacientes tinham valor de Hcy acima de 12 μ mol/L, enquanto no controle esse achado representou apenas 15,8% dos indivíduos. Quanto ao folato, 52,2% dos pacientes e 25% dos controles apresentaram baixos níveis dessa vitamina. Entretanto, não foi observada correlação entre concentração plasmática de Hcy e folato nos pacientes. A razão de chances de portadores de concentrações altas de Hcy desenvolverem DAC foi de 4,3, enquanto a razão de indivíduos com baixo folato de desenvolverem essa doença foi de 3,4. Quando comparados os casos e controles que apresentaram simultaneamente alta concentração plasmática de Hcy e baixa concentração de folato, o risco de desenvolver DAC foi de 11,9, uma razão de chance superior à de cada variável analisada independentemente²¹.

Harboe-Gongalves *et al* (2007) avaliaram os níveis de HHcy em 108 pacientes com diagnóstico de AVC isquêmico e 98 voluntários sadios formando o grupo controle. Foi encontrada HHcy em 43% dos pacientes e em 13% dos controles³¹. Confirmando mais uma vez que pacientes cardíacos possuem níveis maiores de Hcy que a população em geral.

Outro estudo de May *et al* (2007) avaliaram 2842 pacientes com angiografia coronariana afim de avaliar o quanto o aumento da Hcy prediz falência cardíaca congestiva. Os resultados demonstraram que disfunção ventricular esquerda e falência cardíaca congestiva foram confirmadas respectivamente em 12% e 21,9% dos pacientes com concentrações plasmáticas de Hcy maiores ou iguais a 13 μ mol/L.

O estudo concluiu que a Hcy foi considerada fator de risco independente para disfunção ventricular esquerda e direita, além de falência cardíaca congestiva³³.

Com o objetivo de determinar a existência de associação entre os níveis plasmáticos de Hcy, folato ou vitamina B₁₂ e a síndrome coronariana, Garcia *et al* (2007) realizaram um estudo caso-controle com 50 pacientes portadores de síndrome coronariana aguda, sendo 31 do sexo masculino, e 50 pacientes ambulatoriais sem síndrome coronariana, sendo 25 de cada sexo, todos com idade entre 18 e 60 anos. Todos os casos foram recrutados dentre os pacientes atendidos no Hospital Universitário San Juan de Dios, na cidade da Armênia na Colômbia, por infarto agudo do miocárdio, angina instável ou estável. Os resultados demonstraram que as concentrações plasmáticas médias de Hcy foram significativamente distintas entre o grupo de pacientes com síndrome coronariana (12,4µmol/L) e o grupo controle (9,7µmol/L). Foi constatada relação inversa entre o folato e a Hcy e não houve relação entre esse aminoácido e a vitamina B₁₂. Houve também diferença significativa em relação aos níveis de triglicerídeos que no grupo de pacientes coronarianos foi de 136,91mg/dL e no grupo controle foi de 174,3mg/dL. A razão das chances para HHcy na síndrome coronariana aguda foi de 4,45. Esses dados confirmam a influência da Hcy como fator de risco para doenças coronárias sendo mais importante que os triglicerídeos na fase adulta da doença¹.

E assim como nesse estudo de Garcia *et al* (2007), no qual foi comprovada a relação inversa entre folato e Hcy, acredita-se que o ácido fólico pode promover uma redução de até 25% na Hcy sanguínea quando suplementado de 50 a 500mg diariamente. Um aumento diário de 200mg na ingestão de folato dietético pode determinar uma redução de 4µmol/l nas concentrações de Hcy plasmática em jejum em pacientes de doença vascular, cerebrovascular e arterial periférica¹¹.

Baseado nos estudos expostos acima, pode-se afirmar que além dos fatores de risco para DCVs já conhecidos, como dislipidemias e HAS, a HHcy é também um fator de risco independente e importante para essas patologias, estando presente em níveis maiores em pacientes portadores de DCVs e também estando associada com a mortalidade desses pacientes.

Hiper-Homocisteinemia e Doenças Renais

Pacientes em diálise geralmente apresentam uma alta taxa de mortalidade, principalmente relacionada com as DCVs. Dos pacientes que iniciam terapia dialítica, 40% já apresentam evidências clínicas dessas doenças. Vários estudos também tem demonstrado que muitos pacientes com IRC, em todas as fases da doença, incluindo a fase inicial, apresentam níveis elevados de Hcy¹². A HHcy tem prevalência em mais de 85% dos pacientes em estágio final de doença renal²⁹, os quais apresentam risco 30 vezes maior de morte por DCVs do que a população em geral¹⁶.

Estudos relacionados à frequência de HHcy em pacientes renais, em diversas fases da doença, comprovam que há alta prevalência da elevação de níveis da Hcy chegando a 95% em pacientes na fase não-dialítica e 100% na população com tratamento crônico de hemodiálise¹². A HHcy já é então reconhecida como um fator de risco independente para doença vascular em indivíduos não urêmicos e em pacientes com IRC¹². Nesse último grupo estão presentes pacientes urêmicos, os tratados com hemodiálise, também estando presentes os receptores de transplante renal¹⁷.

O rim tem um papel importante no metabolismo de aminoácidos, no qual os aminoácidos não ligados são livremente filtrados no glomérulo, onde a carga filtrada reflete a concentração plasmática de aminoácidos e a Taxa de Filtração Glomerular (TFG)¹⁶. Cerca de 450 mmol de aminoácidos são filtrados por dia¹⁶ e mais de 99% deles são reabsorvidos ao longo do túbulo renal proximal^{12,16}, com apenas cerca de 5 mmol a ser excretado na urina¹⁶.

A capacidade do rim em captar e metabolizar a Hcy é evidenciada pela habilidade do mesmo em filtrar moléculas pequenas, pela baixa concentração urinária deste aminoácido, pela presença de carreadores tubulares específicos e de todas as enzimas necessárias ao metabolismo da Hcy neste órgão¹².

Baseado em estudos que observaram a depuração total da Hcy relacionada ao prejuízo na captação e no metabolismo desta pelos rins, pode-se dizer que os rins

são responsáveis por pelo menos 70% da depuração de Hcy plasmática em condições fisiológicas^{12,18}. Dessa forma a HHcy na IRC não ocorre devido ao aumento da liberação para o plasma, mas da prejudicada remoção da mesma do compartimento plasmático¹². A TFG tem sido demonstrada como principal determinante dos níveis de Hcy em pacientes renais crônicos na fase não dialítica¹² e correlaciona-se inversamente com a Hcy^{12,18}. Foram encontrados níveis de Hcy elevados mesmo em pacientes com apenas leve redução da TFG¹².

Estudos também demonstram uma correlação significativa e positiva entre os níveis de Hcy e a creatinina plasmática¹². Os níveis plasmáticos de Hcy aumentam com a elevação de creatinina, por isso, sua concentração está especialmente elevada na IRC, aproximando-se de valores que estão de 2 a 4 vezes acima do valor normal esperado⁷.

A presença de substâncias urêmicas não identificadas constitui outro agravante, pois elas inibem o metabolismo extra-renal da Hcy. Acredita-se que pode haver enzimas inibitórias e/ou menor quantidade de cofatores e substratos essenciais para o metabolismo da Hcy na uremia¹².

Com a hemodiálise, a concentração de Hcy sérica diminui, mas esse tratamento não é capaz de normalizar completamente a concentração da Hcy plasmática. Por isso, mesmo os pacientes que recebem esse tipo de tratamento, possuem prováveis maiores níveis de Hcy, muitas vezes desenvolvendo com rapidez fenômenos ateroscleróticos, principalmente nos pacientes com IRC em estágio terminal⁷.

Além desses fatores, a deficiência de vitaminas B₆, B₁₂ e folato são também consideradas importantes nas patologias renais. Esse fato está relacionado a importância dessas vitaminas no metabolismo da Hcy¹².

Portanto, pode-se concluir que os principais fatores envolvidos com a fisiopatologia da HHcy na IRC são: menor metabolismo intra-renal e extra-renal da Hcy, e deficiência de vitaminas B₆, B₁₂ e folato¹².

HHcy na IRC pode muitas vezes ser normalizada com tratamento com ácido fólico em doses de 2-5mg/dia, enquanto a maioria dos pacientes com doença renal terminal, não se normalizam com doses inferiores a 60mg¹⁶.

Um estudo prospectivo realizado por Malamaci *et al* (2002) com indivíduos em tratamento dialítico testou o poder preditivo da Hcy para eventos cardiovasculares em 175 pacientes em hemodiálise seguidos por 12 meses. Durante o acompanhamento 51 pacientes foram a óbito, 61% por causas cardiovasculares e os demais por causas não relacionadas a complicações aterotrombóticas. A Hcy foi considerada um fator independente para a mortalidade por causa cardiovascular, uma vez que os autores concluíram que um aumento de 10µmol/L nos níveis de Hcy plasmática correspondeu a uma elevação de 35% no risco de eventos aterotrombóticos fatais nesses pacientes³⁴.

Morimoto *et al* (2002) caracterizaram 168 pacientes, sendo 87 homens e 81 mulheres, em programa crônico de hemodiálise de acordo com o genótipo da MTHFR e observaram uma história crônica de DCVs em 25% dos pacientes. Observou-se que a variação homozigótica foi um forte determinante dos níveis de Hcy; além de demonstrarem correlações negativas entre os níveis de Hcy com a vitamina B₁₂ e o folato³⁵.

Sagheb *et al* (2010) realizaram um estudo com 123 pacientes de 17 a 80 anos candidatos ao transplante renal, em tratamento de hemodiálise de duas a três vezes na semana provenientes do centro de hemodiálise da Universidade de Ciências Médicas de Shiraz, na Pérsia. Os resultados demonstraram que a Hcy plasmática foi inversamente relacionada ao folato plasmático e a vitamina B₁₂ plasmática e diretamente relacionada a fatores de risco cardíaco, como o índice de massa ventricular esquerda e regurgitação aórtica nesses pacientes renais²⁹.

Estudos demonstram a relação entre as patologias renais e a HHcy, além da relação com a presença de DCVs nos pacientes renais. E também apresentam correlação inversa entre a Hcy e determinadas vitaminas do complexo B. Porém, na maioria dos estudos que utilizaram a suplementação com folato, B₆ e B₁₂, isoladas ou em conjunto, em pacientes renais, os níveis de Hcy reduzem em média 30%, mas

o que tem se observado é que apesar dessa redução, os níveis não se normalizam na maioria dos pacientes¹².

Esse fato levanta a hipótese de que o rim exerce papel fundamental no metabolismo da Hcy, dessa forma se o rim não está funcionando como deveria, logo não importa qual seja a dosagem de suplementação de vitaminas, não haverá resposta significativa.

São necessários mais estudos para o aprofundamento dos reais efeitos da doença renal e os níveis da Hcy, investigando fatores que poderiam prevenir ou evitar essa patologia em pacientes renais.

Hiper-Homocisteinemia e Doenças Hepáticas

Sabe-se que o fígado é o principal órgão do metabolismo de aminoácidos e que secreta enzimas envolvidas no ciclo da metionina na via da transulfuração^{4,36}. Em baixos níveis de metionina, hepatócitos diferenciados regeneram esse aminoácido a partir de Hcy e quando há células cancerígenas do fígado, essas regeneram a metionina independente da disponibilidade da mesma³⁶. Também é conhecido o fato de que alterações em lipoproteínas são comuns em pacientes com doença hepática crônica, como hipercolesterolemia na cirrose biliar primária⁴.

Outro fato importante é que já foi observado que as manifestações clínicas da HHcy severa por deficiência de CβS incluem, além da aterosclerose, trombose, retardo mental, osteoporose e anomalia esquelética, a esteatose hepática que é caracterizada pelo aumento de hepatócitos que se tornam multinucleados, contendo vacúolos de gordura na forma de microvesículas^{4,28}.

O mecanismo fisiopatológico da esteatose hepática na HHcy poderia ser explicado da seguinte maneira: o retículo endoplasmático sob estresse induzido pela Hcy ativa a transcrição de genes responsáveis pela lipogênese e contribui para o aparecimento dessa lesão. Entretanto não se sabe até que ponto a Hcy altera a expressão de genes envolvidos na biossíntese de colesterol e triglicerídeos, ou influencia no metabolismo dos lipídios^{4,28}.

A cirrose, outra patologia hepática, é caracterizada por marcada redução de SAM, elevação do clearance de metionina e diminuição dos níveis de Hcy. Também observa-se menor incidência de DAC em cirróticos, o que leva a hipótese de que essa menor incidência esteja relacionada com os baixos níveis de Hcy⁴.

A metionina tem seu metabolismo interrompido em pacientes com doença hepática alcoólica resultando na alteração das concentrações de SAM e SAH³⁶. Baseado nisso, WATSON *et al* (2011) estudaram a hipótese de que o estresse redutivo poderia intermediar os efeitos do etanol sobre o metabolismo hepático através da perfusão de etanol ou propanol em fígados de ratos induzindo ao estresse e determinando os níveis de SAM e SAH. Foi observado que o estresse causado reduziu os níveis de SAM e aumentou os níveis de SAH no fígado, indicando

que na doença hepática causada por alcoolismo há alteração do metabolismo da metionina, consequentemente, afetando também a Hcy³⁷.

Outro estudo de Chen *et al* (2011) investigou os efeitos protetores do tratamento de folato e vitamina B₁₂ na doença hepática alcoólica durante 16 semanas em ratos Wistar divididos em quatro grupos: um recebendo dieta de etanol, outro com dieta isenta de etanol, outro recebendo etanol e suplementação de ácido fólico e vitamina B₁₂ e outro com dieta isenta de etanol, mas também recebendo suplementação das vitaminas citadas. A suplementação de ácido fólico foi de 10mg/Kg de peso/dia e a de vitamina B₁₂ foi de 0,5mg/kg de peso/dia. Os resultados demonstraram que o grupo que recebeu apenas etanol apresentou níveis de concentração plasmática significativamente maior de Hcy e menor de folato que os demais grupos. Além do que, só nesse grupo, observou-se evidências patológicas de fibrose hepática. Os grupos que receberam apenas a suplementação foi o que apresentou menores níveis de Hcy³⁸.

Os estudos que relacionam a Hcy e o fígado ainda são escassos. Dessa forma, é difícil afirmar com precisão se realmente a HHcy causa efeitos hepáticos e se a suplementação de vitaminas pode verdadeiramente corrigir ou evitar a HHcy nesses pacientes.

Hiper-Homocisteinemia e Dietas Vegetarianas

Vegetarianos são definidos como grupo de pessoas que aderem a uma dieta parcial ou isenta de alimentos e produtos de origem animal³⁹. De acordo com o grau de restrição, as dietas vegetarianas podem ser classificadas em: lactovegetarianas, ovovegetarianas, ovolactovegetarianas ou vegetarianas estritas, se elas incluírem, respectivamente, apenas produtos lácteos, ovos, produtos lácteos e ovos, ou nenhum alimento ou produto de origem animal^{14,39,40}.

Nos Estados Unidos, em torno de 2,5% da população adulta não consomem carnes por serem adeptos ao vegetarianismo³⁹, e cerca de 1,4% da população americana é vegetariana estrita²⁷. As razões que estão levando mais pessoas a aderirem a essas dietas podem estar relacionadas a questão ética, política, econômica, preocupação ambiental e ecológica, filosófica, costumes religiosos³⁸, como também a divulgação de estudos demonstrando diversos benefícios relacionados a essa dieta⁴¹.

As dietas vegetarianas equilibradas são apropriadas para todos os estágios da vida¹⁵ e tem sido associadas com muitos benefícios a saúde como: alto teor de fibras, ácido fólico, tiamina, riboflavina, vitaminas C e E, potássio, magnésio e muitos fitoquímicos, além de que a gordura que essa dieta contém é mais insaturada^{27,39,42}. Ao comparar vegetarianos e onívoros, os vegetarianos apresentam menor IMC, indicando menor prevalência de obesidade, principalmente em vegetarianos estritos³⁹, além de menor risco de desenvolver doenças crônicas degenerativas, DCVs e tipos severos de câncer, incluindo câncer no cólon intestinal, e apresentam uma maior expectativa de vida^{14,39,43,44}.

Níveis de Colesterol total ou LDL são tipicamente mais baixos em vegetarianos e esse grupo provavelmente apresenta pressões sanguíneas mais baixas quando comparados a onívoros⁴³. Um estudo realizado com vegetarianos latino-americanos verificou que vegetarianos possuem menores níveis plasmáticos de lipídios. Nesse estudo o colesterol total e o LDL foram, respectivamente, 32% e 44% mais baixos, em vegetarianos que onívoros⁴⁵.

Apesar de tantos benefícios, sabe-se também que alimentos de origem animal são fontes de micronutrientes que não existem ou estão disponíveis apenas em quantidades limitadas em alimentos de origem vegetal. A restrição ou exclusão de todos os alimentos de origem animal podem, portanto resultar em baixa ingestão de certos micronutrientes como a vitamina B₁₂, afetando assim o nível dessa vitamina e, conseqüentemente, elevando as concentrações de homocisteína plasmática^{15,39,42}. Muitos estudos tem confirmado essa prerrogativa e demonstram que vegetarianos tem baixo nível de vitamina B₁₂ e alta concentração de Hcy quando comparados com não vegetarianos^{15,27,44}.

Refsum *et al* (2001) desenvolveram um estudo com o objetivo de examinar os indicadores dos níveis de cobalamina em indianos asiáticos vegetarianos e onívoros, incluindo 204 homens e mulheres dos 27 aos 55 anos de idade. Os indivíduos foram categorizados em quatro grupos: pacientes com doença cardiovascular e diabetes, pacientes apenas com doença cardiovascular, pacientes apenas com diabetes e indivíduos saudáveis. Foram analisados estilo de vida, histórico médico e dietético através de entrevistas e questionários. Também foram determinados os níveis séricos de cobalamina, holotranscobalamina (holoTC) que é responsável pelo transporte da cobalamina no sangue, ácido metilmalônico (AMM) que é um indicador sensível para a deficiência da cobalamina, homocisteína total, além de outros índices hematológicos. Os resultados não demonstraram diferenças consideráveis nos valores encontrados em relação aos quatro grupos divididos no início do estudo, portanto foram todos avaliados como grupo único. Sendo assim obteve-se que 47% dos indivíduos tinham deficiência de cobalamina (total de cobalamina < 150 pmol/L), 73% tinham baixos níveis de holoTC (<35 pmol/L), 77% tinham HHcy (>15 µmol/l) e 73% tinham elevados níveis séricos de AMM (>0,26 µmol/L). Esses indicadores da deficiência dos níveis de cobalamina foram observados em ambos vegetarianos ou onívoros, mas cerca de 75% dos indivíduos tinham sinais metabólicos de deficiência de cobalamina, que foi apenas parcialmente explicado pela dieta vegetariana, uma vez que os onívoros também apresentaram a deficiência dessa vitamina. Um fator que pode explicar a deficiência de cobalamina nos onívoros pode ser a má alimentação e a falta de uma dieta equilibrada nesses indivíduos⁴⁴.

O vegetarianismo tem se tornado mais popular também em Taiwan. Levando esse fato em consideração, Hung *et al* (2002) realizaram um estudo nessa localidade e examinaram o efeito das dietas vegetarianas observando os níveis de algumas vitaminas do complexo B e da homocisteína plasmática num total de 90 indivíduos (45 vegetarianos, 45 onívoros) entre 31 e 45 anos, aparentemente saudáveis. Dos vegetarianos, 6 eram vegetarianos estritos e 39 eram lactovegetarianos. Os resultados demonstraram que a ingestão diária, para vegetarianos e onívoros, respectivamente, foi: ácido fólico (329 vs. 156 $\mu\text{g}/\text{dia}$), vitamina B₆ (1,02 vs. 1,39 mg/dia) e vitamina B₁₂ (0,42 vs. 7,12 $\mu\text{g}/\text{dia}$), respectivamente. Comparado com os onívoros, os vegetarianos consumiram mais ácido fólico, porém tiveram uma menor ingestão de vitamina B₁₂. Os vegetarianos também apresentaram níveis significativamente mais altos de homocisteína em jejum comparados com onívoros e, apenas os vegetarianos, demonstraram significantes correlações negativas significativas entre homocisteína plasmática e os níveis séricos de treonina, lisina, histidina, arginina e cistina⁴⁶.

Herrmann *et al* (2003) demonstraram que todos os adeptos do vegetarianismo, independente da restrição, tem deficiência de cobalamina. Isso de acordo com amostras sanguíneas que demonstraram aumento de Hcy total e AMM, e baixa concentração de holoTC II⁴⁷.

Uma dieta vegetariana bem planejada tem sido indicada como adequada durante a gestação. Considerando essa afirmação foi realizado um estudo por Koebnick *et al* (2004) com o objetivo de comparar as concentrações séricas de vitamina B₁₂ e homocisteína em 109 gestantes, dessas 27 eram ovolactovegetarianas, 43 tinham baixa ingestão de carne e 39 utilizavam a dieta ocidental. Durante a gestação, os níveis séricos das concentrações da vitamina B₁₂ nas ovolactovegetarianas e nas que tinham baixa ingestão de carne foram mais baixos que os do grupo controle (dieta ocidental). Houve combinação de baixos níveis séricos de vitamina B₁₂ junto com elevadas concentrações de homocisteína total em 22% das ovolactovegetarianas, em 10% das que tinham baixa ingestão de carne e em 3% do grupo controle. Nas gestantes ovolactovegetarianas, os níveis de vitamina B₁₂ estavam associados a 60% da variação de homocisteína total no plasma. Concluiu-se então, nesse estudo, que mulheres grávidas que consomem

dieta vegetariana em longo prazo possuem um risco aumentado de desenvolver deficiência da vitamina B₁₂⁴¹.

Majchrzak *et al* (2006) observaram a concentração plasmática de vitamina B₁₂ em 42 vegetarianos estritos, 36 adeptos de outros tipos de dietas vegetarianas e 40 onívoros na Áustria. Foi verificado que a média plasmática das concentrações de vitamina B₁₂ estava dentro do normal nos três grupos estudados. No entanto a média do grupo de vegetarianos foi significativamente mais baixa que a do grupo de onívoros e 2,4% dos vegetarianos estritos foram identificados com deficiência da vitamina estudada. Mais de 66% dos vegetarianos estritos, 52% dos vegetarianos e 45% dos onívoros tinham altas concentrações de homocisteína entre 12-30μmol/L⁴⁸.

Com base nos estudos citados, pode-se inferir que as dietas vegetarianas apesar de estar associadas a muitos benefícios a saúde, podem levar os indivíduos a desenvolver deficiência de cobalamina e consequentemente altos níveis de homocisteína. Sendo assim, vegetarianos possuem maior risco de desenvolver HHcy e as doenças associadas a essa patologia. Portanto indivíduos que consomem dietas vegetarianas, principalmente as estritas, devem ser acompanhados, e provavelmente suplementados com a vitamina B₁₂.

Tratamento da Hiper-Homocisteinemia

Alguns agentes estão sendo estudados como efetivos na redução da Hcy, entre eles: betaína, colina, contraceptivos orais, N-acetilcisteína e penicilamina¹⁶. Apesar de alguns estudos obterem esses resultados, esse assunto ainda é controverso¹⁷. Já o tratamento nutricional se encontra mais consolidado e irá depender da origem da HHcy, e poderá ser realizado através de doses de vitamina B₆, B₁₂ e/ou folato. A normalização dos níveis de Hcy, geralmente ocorre de quatro a seis semanas após início do tratamento⁵ e sugere-se que a suplementação não ultrapasse o limite tolerável das vitaminas sugerido pelas DRI's⁵.

Estudos observacionais constataram que usuários de suplementos multivitamínicos tem níveis mais baixos de Hcy e maiores concentrações de ácido fólico, vitamina B₆ e B₁₂¹⁷. No entanto, ainda não se determinou qual a dose mínima dessas vitaminas, necessária para normalizar a Hcy, mas na maioria dos doentes, a ingestão de 1 a 5mg de ácido fólico/dia, acrescida de vitamina B₆ e B₁₂, costuma ser eficaz²².

De Vriese *et al* (2002) concluíram que os melhores efeitos da suplementação vitamínica na população de pacientes renais crônicos é pelo suplemento oral e diário de 1-5mg/dia de ácido fólico, 6-12µg/dia de vitamina B₁₂ e 10-50mg de vitamina B₆³⁰.

Heinz *et al* (2010) realizaram um estudo com 650 pacientes em estágio final da doença renal em hemodiálise provenientes de 33 centros de diálise da Alemanha a fim de reduzir os níveis de Hcy por meio da suplementação de ácido fólico, vitamina B₁₂ e vitamina B₆. Os pacientes foram divididos em dois grupos para receber: 5mg de ácido fólico, 50µg de vitamina B₁₂ e 20mg de vitamina B₆, sendo esse o grupo com tratamento ativo e 0,2mg de ácido fólico, 4µg de vitamina B₁₂ e 1mg de vitamina B₆, sendo esse o grupo placebo. Os níveis de Hcy foram reduzidos, principalmente no grupo com tratamento ativo, sendo apenas a dose de vitamina B₁₂ maior que a sugerida por De Vriese²⁹, autor anteriormente citado, porém o aumento da ingestão das vitaminas não reduziu a mortalidade total e não teve nenhum efeito significativo no risco de eventos cardiovasculares nos pacientes avaliados⁵⁴.

Confirmando esses resultados, um estudo duplo cego realizado por Bostom *et al* (2011) foi realizado com 4110 transplantados renais estáveis que passaram a receber um multivitamínico com dose elevada ou baixa de ácido fólico, vitamina B₆ e B₁₂ a fim de determinar se a diminuição dos níveis de Hcy reduzem a taxa da evolução de doenças cardiovasculares ateroscleróticas nesses pacientes. Após acompanhamento de quatro anos, o tratamento com o multivitamínico de alta dose reduziu os níveis de Hcy, mas não reduziu a evolução de doenças ateroscleróticas, não afetou a mortalidade por causas secundárias, insuficiência renal em dependentes de diálise, em comparação com o da dose baixa⁵⁵.

Toole *et al* (2004) realizaram um estudo com 3680 adultos após infarto cerebral em 56 hospitais universitários nos Estados Unidos, Canadá e Escócia. Os pacientes foram randomizados a receber uma formulação vitamínica em dose elevada, contendo 25mg de piridoxina, 0,4mg de cobalamina e 2,5mg de ácido fólico ou em dose baixa, contendo 200µg de piridoxina, 6µg de cobalamina e 20µg de ácido fólico. A redução média de Hcy total foi de 2µmol/L maior no grupo de dose elevada do que no grupo de baixa dose, mas, em consonância com os outros estudos, não houve efeito do tratamento em qualquer ponto relacionado a resultados vasculares⁵⁶.

No estudo de Albert *et al* (2008) o tratamento com suplementação também não reduziu a taxa de mortalidade por doença cardiovascular, infarto do miocárdio, AVC ou a revascularização coronariana. Nesse estudo foi avaliado o efeito de uma pílula combinada contendo ácido fólico, vitamina B₆ e vitamina B₁₂ em eventos cardiovasculares em 5442 mulheres, com idade igual ou superior a 42 anos, com história de doença cardiovascular ou com três ou mais fatores de risco coronariano. O nível de Hcy diminuiu em média 30% no grupo tratado, no entanto, apenas 27,7% dos participantes tinham um nível elevado de homocisteína. Após acompanhamento de sete anos observou-se que a pílula com as vitaminas foi efetiva no tratamento da HHcy, mas não afetou os eventos cardiovasculares na população estudada⁵⁷.

Ebbing *et al* (2008) investigaram o efeito da suplementação de ácido fólico, vitamina B₁₂ e vitamina B₆ sobre os riscos de morte por qualquer causa ou por eventos cardiovasculares em pacientes submetidos à angiografia coronariana provenientes da Noruega⁵⁸. Os resultados não foram melhores no grupo de

tratamento do que no grupo controle, apesar de uma redução média dos níveis de Hcy de 19% no grupo que recebeu o suplemento. No entanto, mais de 90% dos participantes tinham um nível normal de homocisteína⁵⁸.

Noronha (2010) realizou um estudo com 97 idosos, com idade igual ou superior a 65 anos, provenientes de Portugal. A frequência de deficiência de vitamina B₁₂ nesse grupo de indivíduos foi de 35,6%, enquanto a de folato foi 6,9%. A HHcy representou 56,3% da amostra total de idosos. Estando relacionada a deficiência dessas vitaminas com o aumento dos níveis de Hcy⁹.

Filippsen *et al* (2008) investigaram as Hhcy e a suplementação oral de folato em 56 idosos. Formou-se um grupo experimental com 32 idosos e outro controle com 24 idosos. Os resultados demonstraram que a suplementação de 400µg/dia de folato reduziu a prevalência de HHcy de 48,5% para 18,8%⁵⁹. Outro estudo também com idosos foi realizado por Varella-Moreiras *et al* (2007), no qual concluiu-se que vitamina B₁₂ e ácido fólico estão intimamente relacionados a HHcy, enquanto que não foi observada essa relação com a vitamina B₆⁶⁰. Em um estudo anterior também realizado por Varella-Moreiras (2005), foi sugerida uma ingestão diária de 936µg de ácido fólico para conseguir que 95% da população idosa não apresente déficit dessa vitamina, reduzindo assim o aparecimento e efeitos da HHcy. Nesse mesmo estudo recomenda-se a ingestão de 350µg/dia de ácido fólico para manter os níveis de Hcy dentro de um valor seguro para a população em geral e a suplementação de 650µg dia dessa mesma vitamina para reduzir níveis de Hcy em pessoas que já tem níveis elevados desse aminoácido⁶¹.

Em contrapartida, alguns estudos não tem demonstrado que a suplementação vitamínica acarreta a redução dos níveis de Hcy como no estudo experimental realizado por Hao *et al* (2008) com 1108 mulheres onde não se encontrou alterações significativas nas concentrações sanguíneas de folato e Hcy, após suplementação das participantes com 400µg/dia em ácido fólico durante o período de seis meses⁶².

Deshmukh *et al* (2010) analisaram o efeito da suplementação vitamínica e a relação com a homocisteína em 300 indivíduos divididos a receber: nenhuma suplementação, suplementação de 2µg ou 10µg de vitamina B₁₂, combinado ou não

com a suplementação de 200µg de ácido fólico. Em dois meses, a Hcy reduziu uma média de 5,9µmol/L no grupo que recebeu 2µg de vitamina B₁₂ e 7,1µmol/L no grupo que recebeu 10µg de vitamina B₁₂⁶¹. Os autores concluíram que a suplementação de vitamina B₁₂ foi uma intervenção efetiva para reduzir as concentrações plasmáticas de Hcy. Já a suplementação com ácido fólico não mostrou nenhum benefício adicional, mas também não teve nenhum efeito negativo⁶³.

Uma dieta saudável pode fornecer 400µg de ácido fólico, 1,7mg de B₆ e 2,4µg de B₁₂ através do consumo adequado de vegetais, frutas (principalmente laranja e abacate), leguminosas, carnes, peixes e cereais fortificados, possivelmente prevenindo a elevação de Hcy²⁶. Evitando assim, a necessidade de suplementação e garantindo o funcionamento adequado do organismo.

A HHcy tem respondido a suplementação de vitaminas B₆, B₁₂ e folato, principalmente quando essas vitaminas estão deficientes, pois a ausência dessas afetam o metabolismo da Hcy e favorecem o aumento dos níveis desse aminoácido. Quando a HHcy está associada com outra patologia, outros fatores estão relacionados ao aumento de Hcy, o que pode resultar em uma suplementação vitamínica ineficiente contra a HHcy associada a outras doenças.

Os valores das doses recomendadas e usadas na suplementação de vitaminas dos estudos comentados anteriormente podem ser observados na Tabela 4.

Tabela 4 - Suplementação Vitamínica para Tratamento da HHcy

Autor/Ano	Suplementação de Vitamina B6	Suplementação de Vitamina B12	Suplementação de Ácido Fólico
De Vriese (2002)	10-50mg/dia	6-12µg/dia	1-5mg/dia
Renais Crônicos			
Toole (2004)	25mg/dia	400µg/dia	2,5mg/dia
Infarto Cerebral	(200µg/dia)	(6µg/dia)	(20µg/dia)
Varella-Moreiras (2005)	-	-	0,650mg/dia
Idosos			
Filippsen (2008)	-	-	0,4mg/dia
Idosos			
Heinz (2010)	20mg/dia	50µg/dia	5mg/dia
Hemodiálise	(1mg/dia)	(4µg/dia)	(0,2mg/dia)
Deshmukh (2010)	-	10µg/dia	-

De uma forma geral, pode-se afirmar que a Hcy é inversamente relacionada com as vitaminas B₆, B₁₂ e folato e a suplementação dessas vitaminas pode ser eficaz no tratamento da HHcy. Porém mais estudos precisam ser realizados para definir a dose ideal das vitaminas que se torne eficaz no processo de redução dos níveis de Hcy. No entanto, as doses adequadas da suplementação de acordo com os estudos demonstrados anteriormente indicam doses da vitamina B₆ entre 10-50mg/dia, do ácido fólico entre 1-5mg/dia, e da vitamina B₁₂, a qual as doses são as mais controversas, entre 6-400µg/dia.

Dieta Proposta para Prevenção da Hiper-Homocisteinemia

Baseado no fato de que as recomendações das vitaminas B₆, B₁₂ e folato, para adultos, respectivamente são 1,3mg/dia, 2,4µg/dia e 400µg/dia e considerando que com uma alimentação saudável os níveis de Hcy encontram-se dentro da normalidade, não é necessário a suplementação dessas vitaminas.

Na Tabela 5, segue uma proposta de dieta padrão de 2000Kcal distribuída em seis refeições que supre as recomendações exigidas das vitaminas B₆, B₁₂ e folato, sendo dessa forma eficaz na prevenção da HHcy.

O cardápio qualitativo foi o seguinte. No desjejum: sanduíche de queijo minas com pão francês e margarina, leite desnatado e mamão com aveia; Na colação: banana e aveia; No almoço: feijão preto, arroz, fígado, salada de alface, tomate, pimentão verde, pepino, acelga e rúcula com azeite de oliva, além de salada cozida com cenoura e batata inglesa, e abacaxi; No lanche da tarde: uva rubi; No jantar: inhame com filé de frango grelhado, torrada com geléia e suco de caju; No lanche da noite: iogurte de morango. A dieta foi feita utilizando alimentos fonte das vitaminas associadas ao metabolismo da Hcy visando alcançar a recomendação diária dessas vitaminas sem a suplementação, prevenindo a HHcy.

A maior dificuldade da dieta foi em relação à recomendação de ácido fólico pouco presente nos alimentos. Mas essa vitamina teve sua recomendação atingida principalmente ao fígado inserido na dieta que além de ser uma das principais fontes de ácido fólico representa uma grande porcentagem da vitamina B₁₂. Justamente pela necessidade do fígado na dieta devido ao ácido fólico, a vitamina B₁₂ ultrapassou bastante a recomendação diária, porém não atingindo níveis que pudessem levar a uma hipervitaminose dessa vitamina.

Tabela 2 - Dieta Proposta

Alimentos	Medida	Caseira	g/ml	Kcal	Proteína(g)	Carboidrato (g)	Lipídios (g)	Vit. B6 (mg)	Vit. B12 (µg)	A. Fólico (µg)
Desjejum										
Pão francês	1 Unid. M		50	143,9	4,71	28,4	1,28	0,03	0	18,55
Margarina sem sal	1 Col Sob.		4	29,4	0	0	3,27	0	0	0
Queijo tipo minas	1 Fatia M		30	72,9	5,4	0	5,7	0	0	0
Leite desnatado	1 Copo Duplo		240	100,8	7,92	11,5	2,57	0,1	0,89	12,24
Mamão papaia	4 Col S. CH. Picada		160	68,8	0,98	15,71	0,22	0,03	0	60,8
Aveia em flocos finos	3 Col. Sob.		21	80,2	2,52	12,81	2,1	0	0	0
Colação										
Banana	1 Unid. G		150	56,1	0,57	12,87	0,26	0,32	0	10,51
Aveia em flocos finos	2 Col. Sob.		14	53,5	1,68	8,54	1,4	0	0	0
Almoço										
Feijão preto cozido	1 Concha M. Cheia		140	85,3	4,68	11,62	2,24	0,1	0	28,71
Arroz branco cozido	4 Col. S. Cheia		100	121,8	2,32	25,47	1,18	0,07	0	3,29
Fígado bovino cozido	1 Unid. M		100	205,2	25,79	8,16	7,71	1,41	107,72	211
Alface lisa	2 Folhas M		20	4,4	0,26	0,7	0,06	0,01	0	8,96
Tomate	2 Fatias M		30	5,6	0,33	0,93	0,06	0,01	0	0
Pimentão verde	2 Col. S. CH. Picada		26	8,1	0,23	1,67	0,05	0,07	0	5,72
Pepino	2 Col. S. CH. Picada		36	5,4	0,25	1	0,05	0,01	0	4,68
Acelga crua	2 Folhas M		20	4,8	0,36	0,75	0,04	0,02	0	2,76
Rúcula	2 Col. S. CH. Picada		20	3,4	0,32	0,41	0,06	0	0	0
Azeite de oliva	1 Col. Sob.		5	45	0	0	5	0	0	0
Cenoura cozida	2 Col. S. CH. Picada		50	24	0,55	5,25	0,09	0,13	0	6,95
Batata inglesa cozida	1 Unid. M		140	124,3	2,63	28,14	0,14	0,42	0	14
Abacaxi	1 Fatia M		75	41,3	0,29	9,3	0,32	0,07	0	7,95
Lanche										
Uva rubi	1 Cachorro Pequeno		170	93,5	1,02	21,59	0,34	0	0	0
Jantar										
Inhame	1 Pedacão M		60	62	1,08	14,28	0,06	0	0	0
Filé de frango grelhado	1 Filé M		100	175,9	29,66	0,31	6,22	0,58	0,32	3,85
Torrada de pão francês	1 Unid. M		8	134	4,52	27,25	0,77	0,03	0	17,8
Geléia de mocotó	2 Col. S. Rasa		50	76	1,5	17,5	0	0	0	0
Caju	1 Unid. M		55	28,3	0,44	6,38	0,11	0	0	0
Açúcar cristal	1 Col. Sob.		12	48	0	11,99	0	0	0	0
Lanche										
iogurte sabor morango	1 Copo Pequeno		140	98,4	3,78	13,58	3,22	0,03	0	0
TOTAL				2000,3	103,79	296,11	44,52	3,44	108,93	417,77

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a análise da literatura pode-se concluir que a hiper-homocisteinemia é uma alteração dos níveis de homocisteína que está associada às doenças cardiovasculares e a outras patologias. Os valores de homocisteína possuem uma relação inversa com os valores das vitaminas B₆, B₁₂ e folato e, por isso, deve-se evitar a deficiência dessas vitaminas.

Apesar dos estudos relacionados a hiper-homocisteinemia e seu tratamento, até o presente momento não há dados conclusivos sobre a exata dose vitamínica que possa corrigir os níveis de homocisteína. No entanto, as doses de vitamina B₆, B₁₂ e folato que parecem ser efetivas no tratamento da hiper-homocisteinemia respectivamente, variam entre, 10-50mg/dia, 6-400µg/dia e 1-5mg/dia.

Porém ressalta-se o fato de que uma alimentação saudável e balanceada satisfaz as necessidades nutricionais em todas as faixas etárias e permite um melhor funcionamento do organismo prevenindo as deficiências nutricionais, a hiper-homocisteinemia e outras doenças. E dietas com especificações alimentares, como as vegetarianas, apesar dos benefícios a saúde, parecem estar relacionadas aos níveis de Hcy e, portanto, os adeptos a essas dietas devem ter acompanhamento nutricional a fim de evitar a deficiência de B₁₂ e prevenir a HHcy.

Mais estudos são necessários sobre a relação da hiper-homocisteinemia e outras doenças, como também em relação à suplementação vitamínica mais fidedigna para prevenção e tratamento dessa patologia.

REFERÊNCIAS

1. GARCIA, G. *et al.* Homocisteína, folato e vitamina B12 em pacientes colombianos Portadores de coronariopatia. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. São Paulo v. 89, n. 2, p. 79-85, 2007.
2. CARDOSO, I. L. Homocisteína e doença cardiovascular. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde de Fernando Pessoa**. Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa, ISSN 1646-0480, p. 198-206, 2009.
3. FILHO, R. D. S.; MARTINEZ, T. L. R. Fatores de risco para doença cardiovascular: velhos e novos fatores de risco, velhos problemas. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica**. São Paulo, v. 46, n. 3, jun. 2002.
4. NEVES, L. B. *et al.* Homocisteína. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. São Paulo, v.40, n. 5, p. 311-320, out. 2004.
5. VANNUCCHI, H.; MELO, S. S. Hiper-homocisteinemia e risco cardiometabólico. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica**. São Paulo, v. 53, n. 5, 2009.
6. VOLLSET, S. E. *et al.* Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Hordaland Homocysteine Study. **The American Journal of Clinical Nutrition**. USA, v. 74, p. 130-136, 2001.
7. GABRIEL, S. A. *et al.* Homocisteína como fator de risco para doenças cardiovasculares. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas**. Sorocaba, v.7, n. 1, p. 11-14, 2005.
8. UEHARA, S. K. *et al.* Possíveis mecanismos trombogênicos da hiper-homocisteinemia e o seu tratamento nutricional. **Revista de Nutrição**. Campinas, nov/dez. 2005.
9. NORONHA, M. G. P. B. Níveis plasmáticos de ácido fólico, cobalamina e concentração de homocisteína em idosos de idade avançada. Portugal: Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação - Universidade de Porto, 2010.
10. GRAVINA-TADDEI, C. F. *et al.* Hiper-Homocisteinemia como fator de risco para doença aterosclerótica coronariana em idosos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. Brasil, v. 85, n. 3, set. 2005.
11. VENÂNCIO, L. S. *et al.* Hiper-homocisteinemia na doença arterial periférica. **Jornal Vascular Brasileiro**. Brasil, vol. 3, n. 1, 2004.
12. NERBASS, F. B. *et al.* Hiperhomocisteinemia na insuficiência renal crônica. **Revista de Nutrição**. Campinas, v. 18, n. 2, p. 239-249, mar/abr. 2005.

13. SCHNYDER, G. *et al.* Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the swiss heart study: a randomized controlled trial. **The Journal of the American Medical Association**. USA, vol. 288, N. 8, 2002.
14. MCKINLEY, M. C. *et al.* Low-dose vitamin B-6 effectively lowers fasting plasma homocysteine in healthy elderly persons who are folate and riboflavin replete. **The American Journal of Clinical Nutrition**. USA, vol.73, n. 4, p. 759-764, abril 2001.
15. ELMADFA, I.; SINGER, I. Vitamin B12 and homocysteine status among vegetarians: a global perspective. **The American Journal of Clinical Nutrition**. USA, vol. 89, p. 1693-1698, 2009.
16. FRIEDMAN, A. N. *et al.* The kidney and homocysteine metabolism. **Journal of The American Society of Nephrology**. USA, vol. 12, p. 2181-2189, 2001.
17. DIAS, P. M. T. *et al.* Homocisteína: Um fator de risco vascular. **Revista Científica da Associação Médica de Caxias do Sul - AMECS**. Caxias do Sul, vol. 10, n. 1, p. 53-58, 1º sem. 2001.
18. ABRAHAM, J. M.; LESLIE, C. The homocysteine hypothesis: still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? **Cleveland Clinic Journal of Medicine**. USA, vol. 77, n. 12, p. 911-918, dez. 2010.
19. PANIZ, C. *et al.* Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Brasil, v. 41, n. 5, p. 323-334, out. 2005.
20. DUQUE, F. L. V.; MELLO, N. A. Trombogênese-Trombofilia. **Jornal Vascular Brasileiro**. Brasil, vol.2, n. 2, p. 105-118, 2003.
21. MUNIZ, M. T. C. *et al.* Avaliação da relação entre o polimorfismo C677T no gene para MTHFR e a concentração plasmática de homocisteína na doença arterial coronariana. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica**. Brasil, vol. 50, n. 6, dez. 2006.
22. PANICO, M. D. B. Hiper-Homocisteinemia e doença vascular. **Jornal Vascular Brasileiro**. Brasil, vol. 3, n. 1, p. 3-4, 2004.
23. AKANJI, A. O. *et al.* Folate, vitamin B12 and total homocysteine levels in Arab adolescent subjects: reference ranges and potential determinants. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease**. vol. 10, n. 20 dez. 2010.
24. VIDIGAL, F. C. **Deficiência de vitamina B₁₂ e ácido fólico e sua relação com a aterosclerose**. Minas Gerais: GANEP - Grupo de Apoio a Nutrição Enteral e Parenteral, 2010.
25. HOST-SCHUMACHER, I. *et al.* Genetic, dietary and other lifestyle determinants of serum homocysteine levels in young adults in Costa Rica. **Pan American Journal of Public Health**. vol. 17, n. 4, p. 263-270, 2005.

26. RIQUE, A. B. R.; SOARES, E. A.; MEIRELLES, C. M. Nutrição e exercício na prevenção e controle das doenças cardiovasculares. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. Brasil, vol. 8, n. 6, nov/dez. 2002.
27. CRAIG, W. J. Health effects of vegan diets. **The American Journal of Clinical Nutrition**. USA, vol. 89, p. 1627-1633, 2009.
28. GEOFF, W. H. *et al.* Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes deregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways. **The Journal of Clinical Investigation**. USA, vol. 107, n. 10, p. 1263-1273, 2001.
29. SAGHEB, M. M. *et al.* Hyperhomocysteinemia and cardiovascular risks in hemodialysis patients. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation**. vol. 21, n. 5, p. 863-866, 2010.
30. DE VRIESE, A. S. *et al.* Is folate a promising agent in the prevention and treatment of cardiovascular disease in patients with renal failure? **Kidney Int**. vol. 61, n. 4, p. 1199-1209, 2002.
31. HARBOE-GONÇALVES, L.; VAZ, L. S.; BUZZI, M. Avaliação dos níveis de hiperhomocistemia, vitamina E, selênio, cobre ceruloplasmina e ferritina em pacientes com diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Brasil, v. 43, n. 1, p. 9-15, fev. 2007.
32. WALD, D. S.; LAW, M.; MORRIS, J. K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. **British Medical Journal**. England, vol. 325, n. 7374, p. 1-7, 2002.
33. MAY, H.T. *et al.* Homocysteine levels are associated with increased risk of congestive heart failure in patients with and without coronary artery disease. **International Journal of Cardiovascular Medicine**. vol. 107, n. 3, p. 178-184, 2007.
34. MALAMACI, F. *et al.* Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. **Kidney Int**. vol. 61, n. 2, p. 609-614, 2002.
35. MORIMOTO, K. *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism, hyperhomocysteinemia, and cardiovascular diseases in chronic hemodialysis patients. **Nephron**. vol. 90, n. 1, p. 43-50, 2002.
36. MATO, J. M.; LU, S. C. The hepatocarcinogenic effect of methionine and choline deficient diets: an adaptation to the Warburg effect? **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**. USA, vol. 35, n. 5, p. 811-814, maio 2011.
37. WATSON, W. H. *et al.* Ethanol exposure modulates hepatic S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine levels in the isolated perfused rat liver through changes in the redox state of the NADH/NAD(+) system. **Biochimica et Biophysica Acta**. vol. 1812, n. 5, p. 613-618, maio 2001.

38. CHEN, Y-L. *et al.* Folate and vitamin B12 improved alcohol-induced hyperhomocysteinemia in rats. **Nutrition**. USA, vol. 10, n. 19, fev. 2011.
39. AFONSO, L. P. **Deficiência de vitamina B12 em adeptos da dieta vegetariana restrita**. Belo Horizonte: GANEP - Grupo de Apoio Nutrição Enteral e Parenteral, 2009.
40. ANTONY, A. C. Vegetarianism and Vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency. **The American Journal of Clinical Nutrition**. USA, vol. 78, p. 3 - 6, 2003.
41. KOEBNICK, C. Long Term Ovo lacto vegetarian diet impairs vitamin B12 status in pregnant women. **The Journal of Nutrition - American Society for Nutritional Sciences**. USA, vol. 22, n. 4, 2004.
42. SABATÉ, J. The contribution of vegetarian diets to health and disease a paradigm shift. **The American Journal of Clinical Nutrition**. USA, vol. 78, p. 502-507, 2003.
43. FRASER, G. E. Vegetarian diets what do we know of their effects on common chronic diseases. **The American Journal of Clinical Nutrition**. USA, vol. 89, p. 1607-1612, 2009.
44. REFSUM, H. *et al.* Hyperhomocysteinemia and elevated methylmalonic acid indicate a high prevalence of cobalamin deficiency in Asian Indians. **The American Journal of Clinical Nutrition**. USA, vol. 74, p. 233-241, 2001.
45. DE BIASE, S. G. *et al.* Vegetarian diet and cholesterol and triglyceride levels. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. Brasil, vol. 88, p. 35-39, 2007.
46. HUNG, C-J. *et al.* Plasma homocysteine levels in tawainese vegetarians are higher than those of omnivores. **The Journal of Nutrition - American Society for Nutritional Sciences**. USA, vol. 22, n. 2, 2002.
47. HERRMANN, W. *et al.* Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamina II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. **America Journal of Clinical Nutrition**. USA, vol. 78, p. 131-136, 2003.
48. MAJCHRZAK, D. *et al.* B-vitamin status and concentrations of homocysteine in Austrian omnivores, vegetarians and vegans. **Journal of Nutrition, Metabolics Diseases and Dietetics**. Vol. 50, n. 6, p. - 485-490, 2006.
49. BRICARELLO, L. P.; GOULART, R. M. M. O papel das vitaminas em lactentes e crianças. **Revista Brasileira de Medicina**. Brasil, p. 797-807, 2011.
50. YE, X. *et al.* Dietary intake of vitamin B₆, plasma piridoxal 5'-phosphate, and homocysteine in Puerto Rican adults. **Journal of The American Dietetic Association**. vol. 110, n. 11, p. 1660-1668, nov. 2010.
51. BALUZ, K. *et al.* O papel do ácido fólico na prevenção e terapêutica oncológica: revisão. **Revista Brasileira de Cancerologia**. vol. 48, n. 4, p. 597-607, 2002.

52. GONZÁLES-GROSS, M.; SOLA, R., CASTILLO, M. J. **Medicina Clínica - Facultad de Medicina de Barcelona**. Barcelona, vol. 119, n. 16, p. 627-635, 2002.
53. SANTOS, L. M. P.; PEREIRA, M. Z. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro, vol. 23, n. 1, p. 17-24, jan. 2007.
54. HEINZ, J. et al. B vitamins and the risk of total mortality and cardiovascular disease in end-stage renal disease. **Circulation**. vol. 121, p. 1432-1438, 2010.
55. BOSTOM, A. G. Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from Folic Acid for Vascular outcome reduction in transplantation trial. **Circulation**. vol. 123, n. 16, p. 1763-1770, abril 2011.
56. TOOLE, J. F. *et al.* Lowering Homocysteine in Patients With Ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death. **Journal of The American Medical Association**. USA, vol. 291, n. 5, p. 565-575, 2004.
57. ALBERT, C. M. et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. **Journal of The American Medical Association**. USA, vol. 299, p. 2027-2036, 2008.
58. EBBING, M. *et al.* Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled Trial. **Journal of The American Medical Association**. USA, vol 300, p. 795-804, 2008.
59. FILIPPSEN, E. K. Associações do estado nutricional, homocisteinemia e suplementação de folato com a disfunção cognitiva de mulheres idosas. **Revista de Nutrição Clínica**. São Paulo, vol. 23, n. 4, p. 243-249, 2008.
60. VARELA-MOREIRAS, G; ESCUDERO, J. ALONSO-APERTE, E. Homocisteína, vitaminas relacionadas y estilos de vida em personas de edad avanzada: estudio SENECA. **Nutrição Hospitalar**. vol. 22, n. 3, p. 363-370, 2007.
61. VARELA-MOREIRAS, G. Dieta y Homocisteína. **Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular**. p. 101-111, 2005.
62. HAO, L. *et al.* Folate status and homocysteine response to folic acid doses and withdrawal among Young Chinese women in a large-scale randomized Double-blind Trial. **America Journal of Clinical Nutrition**. USA, vol. 88, n. 2, p. 448-457, 2008.
63. DESHMUKL, U. S. et al. Effect of physiological doses of oral vitamin B12 on plasma homocysteine concentrations: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in India. **European Journal of Clinical Nutrition**. vol. 64, n. 5, p. 495-502, maio 2010.